



## VERIFICATION OF TRANSLATION

I, Norio Ohmori, registered Patent Attorney, having my business place at Fukuoka Building, 9<sup>th</sup> Floor 8-7, Yaesu 2-Chome, Chuo-ku, Tokyo 104-0028 Japan, do hereby declare that I am conversant in the Japanese and the English language and that I am the translator of the documents attached and certify that to the best of my knowledge and belief the following is a true and correct English translation of the specification contained in the Application No. JP2000-399443.

Signature : 

Norio Ohmori

This 24<sup>th</sup> day of June, 2005

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 0 年 1 2 月 2 7 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 0 - 3 9 9 4 4 3

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号  
The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

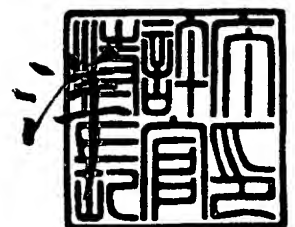
J P 2 0 0 0 - 3 9 9 4 4 3

出 願 人  
Applicant(s): 理化学研究所  
中村 祐輔  
関根 章博  
飯田 有俊  
斎藤 督

2 0 0 5 年 6 月 2 3 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



	[Document Name]	Patent Application
	[Reference Number]	RJH12-105S
	[Submission Date]	December 27, 2000
	[Addressee]	Commissioner of the Patent Office
5	[International Classification]	G01N 33/00
	[Title of the Invention]	Method of Detecting Gene Polymorphism
	[Number of Claims]	16
	[Inventor]	
	[Residence]	1-17-33, Azamino, Aoba-ku,
10		Yokohama-shi, Kanagawa
	[Name]	Yusuke Nakamura
	[Inventor]	
	[Residence]	1-11-8, Kita, Kunitachi-shi, Tokyo
	[Name]	Akihiro Sekine
15	[Inventor]	
	[Residence]	21, Tajiricho, Nakahara-ku
		Kawasaki-shi, Kanagawa
	[Name]	Aritoshi Iida
	[Inventor]	
20	[Residence]	Kawabe Park Homes 108, 5-10-6, Higashiome
		Ome-shi, Tokyo
	[Name]	Susumu Saito
	[Applicant for patent]	
	[Identification Number]	000006792
25	[Name]	RIKEN
	[Applicant for patent]	
	[Identification Number]	500056758
	[Name]	Yusuke Nakamura
	[Applicant for patent]	
30	[Identification Number]	501002471
	[Name]	Akihiro Sekine
	[Applicant for patent]	
	[Identification Number]	501002482
	[Name]	Aritoshi Iida
35	[Applicant for patent]	

	[Identification Number]	501002493	
	[Name]	Susumu Saito	
	[Attorney]		
	[Identification Number]	100091096	
5	[Patent Attorney]		
	[Name]	Yusuke Hiraki	
	[Appointed Attorney]		
	[Identification Number]	100096183	
	[Patent Attorney]		
10	[Name]	Sadaji Ishii	
	[Official Fee]		
	[Prepayment Register Number]	015244	
	[Amount of Payment]	21000	
	[List of What Is Submitted]		
15	[Item]	Specification	1
	[Item]	Drawings	1
	[Item]	Abstract	1
	[General Power of Attorney]	9503618	
	[Request of poof]	Yes	
20			



[Name of Document] SPECIFICATION

[Title of the Invention] METHOD OF DETECTING GENE POLYMORPHISM

[Scope of Claims]

1. A method for detecting a genetic polymorphism(s), comprising creating  
5 oligonucleotide probes and/or oligonucleotide primers so that the probes and/or primers  
contain a polymorphic site(s) present in a gene encoding a drug metabolizing enzyme or so  
that the polymorphic site(s) is/are contained in the amplified fragment when at least one of  
said gene encoding the drug metabolizing enzyme is amplified; and detecting at least one  
genetic polymorphism in a gene of a subject encoding the drug metabolizing enzyme using  
10 the resultant oligonucleotide probes and/or oligonucleotide primers.

2. The method according to claim 1, wherein the oligonucleotide probe and/or  
oligonucleotide primer containing a gene polymorphic site is created so that the nucleotide  
positioned at its 5' or 3' end or its central part is the polymorphic site.

3. The method according to claim 1, wherein the oligonucleotide probe  
15 containing a gene polymorphic site is composed of two fragments being linked to each other,  
one fragment being hybridizable to the gene encoding a drug metabolizing enzyme and the  
other fragment being not hybridizable thereto, and said polymorphic site is positioned at the  
5' or 3' end of the hybridizable fragment.

4. The method according to claim 1, wherein the oligonucleotide probes and/or  
20 oligonucleotide primers containing a gene polymorphic site comprising an at least 13  
nucleotide sequence within any of the nucleotide sequences as shown in SEQ ID NOS: 1  
through 674, said at least 13 nucleotide sequence containing the 21<sup>st</sup> nucleotide, or a  
sequence complementary to said at least 13 nucleotide sequence.

5. The method according to any one of claims 1 to 4 wherein the polymorphism  
25 is a single-nucleotide polymorphism, a polymorphism caused by deletion, substitution or  
insertion of a plurality of nucleotides, or a VNTR or microsatellite polymorphism.

6. A method for evaluating a drug, wherein the effectiveness and safety of a drug  
metabolized by the drug metabolizing enzyme are evaluated based on the results obtained by  
the detection method according to any one of claims 1 to 5.

7. A method for screening a drug, wherein the drug to be used is selected based  
30 on the results obtained in the evaluation method according to claim 6.

8. A method for screening a drug, wherein the genetic polymorphism data  
associated with the gene encoding a drug metabolizing enzyme in a control subject is  
compared to the genetic polymorphism data associated with the same gene in a test subject,  
35 and wherein a drug to be used is selected from the results of an analysis of the effectiveness

and/or safety of the drugs metabolized by the drug metabolizing enzyme.

9. The method according to any one of claims 1 to 8 wherein information of the polymorphic site is as shown in Table 1.

10. The method according to any one of claims 1 to 9, wherein the drug  
5 metabolizing enzyme is at least one selected from the group consisting of epoxide hydrolase, methyltransferase, N-acetyltransferase, sulfotransferase, quinone oxidoreductase, glutathione S-transferase, UDP-glycosyltransferase, aldehyde dehydrogenase, alcohol dehydrogenase, esterase, NDUF, cytochrome P450 (CYP) and ATP-binding cassette.

11. An oligonucleotide selected from the group consisting of the nucleotide  
10 sequences as shown in SEQ ID NOS: 1 through 674 and sequences complementary thereto.

12. An oligonucleotide created so that it contains information of the polymorphic site present in a gene encoding a drug metabolizing enzyme.

13. The oligonucleotide according to claim 12, which is created so that the nucleotide positioned at its 5' or 3' end or its central part is the polymorphic site.

14. The oligonucleotide according to claim 12, wherein the oligonucleotide  
15 containing a polymorphic site is composed of two fragments being linked to each other, one fragment being hybridizable to the gene encoding a drug metabolizing enzyme and the other fragment being not hybridizable thereto, and said polymorphic site is positioned at the 5' or 3' end of the hybridizable fragment.

15. The oligonucleotide according to any one of claims 12 to 14, wherein the  
20 oligonucleotide comprising an at least 13 nucleotide sequence within any of the nucleotide sequences as shown in SEQ ID NOS: 1 through 674, said at least 13 nucleotide sequence containing the 21<sup>st</sup> nucleotide, or a sequence complementary to said at least 13 nucleotide sequence.

16. A genetic polymorphism detection kit comprising the oligonucleotide according to any  
25 one of claims 11 to 15.

[Detailed Description of the Invention]

[Technical Field to which the Invention Pertains]

The present invention relates to information on genetic polymorphisms; a method  
30 for detecting information on genetic polymorphisms; a method for evaluating drugs using genetic polymorphisms; and a method for screening for drugs.

[Background Art]

As physical appearances of human individuals vary infinitely, the human genetic  
35 code consisting of three billion (3,000,000,000) base pairs vary at a considerably large number of sites when compared among individuals. These differences in the genetic code

are called genetic polymorphisms, and single nucleotide polymorphism is known as a representative polymorphism.

Single nucleotide polymorphism (SNP) means a difference in one DNA letter among individuals. As faces and shapes of human individuals vary infinitely, nucleotide sequences (i.e. genetic code) of individuals vary at a considerably large number of sites. SNPs are classified into cSNP (coding SNP) and gSNP (genome SNP) depending on their locations; cSNP is further classified into sSNP (silent SNP), rSNP (regulatory SNP) and iSNP (intron SNP).

These SNPs are useful as polymorphic markers in searching for those genes which are associated in the development or worsening of diseases; finally, these SNPs directly relates to risk diagnosis of diseases or selection and use of therapeutic drugs in the clinical field. Also, drug development on the basis of evidence obtained using causative substances as target molecules has become the trend of the world. When a drug is administered to patients with the same disease, their responsiveness is diverse. Some patients show remarkable effect; some patients show low effect; and some patients show no effect. Thus, responsiveness to a drug varies greatly depending on the patient. Even if the conditions of patients are the same and diagnosed as the same disease, the routes which have caused that disease may be different; or the metabolizing rate of the drug may vary greatly among patients. Therefore, it is desired to select an appropriate drug and develop an appropriate therapeutic method against a target disease based on genetic polymorphisms such as SNPs (i.e. the so-called personalized medicine is desired).

In addition to responsiveness to drugs, the problem of strong side effect which sometimes might be lethal is also one of the major problems that medical staffs should address. Even if there is no excessive administration caused by prescription error or the like, unexpected, lethal side effect might occur. Therefore, with respect to responsiveness to a drug, it is desired that the metabolism and delivery of the drug, the responsiveness of the drug's receptor and the sensitivities of those receptors associated with side effect should be determined taking into account genetic polymorphisms such as SNPs.

[Problem to be Solved by the Invention]

It is an object of the present invention to provide a method for detecting information on genetic polymorphism; a method for evaluating the efficacy and safety of drugs based on the information; and a method for screening for drugs.

[Means for Solving Problem]

As a result of extensive and intensive researches toward the solution of the above problem, the present inventors have succeeded in establishing a method which comprises

detecting genetic polymorphisms in a gene encoding a drug metabolizing enzyme and evaluating with the resultant information the relationship between a drug and a disease. Thus, the present invention has been achieved.

The present invention is as described below.

5 (1) A method for detecting a genetic polymorphism(s), comprising creating oligonucleotide probes and/or oligonucleotide primers so that the probes and/or primers contain a gene polymorphic site(s) present in a gene encoding a drug metabolizing enzyme or so that the polymorphic site(s) is/are contained in the amplified fragment when at least one of said gene encoding the drug metabolizing enzyme is amplified; and detecting at least one  
10 genetic polymorphism in a gene of a subject encoding the drug metabolizing enzyme using the resultant oligonucleotide probes and/or oligonucleotide primers.

The oligonucleotide probe and/or oligonucleotide primer containing a gene polymorphic site is created so that the nucleotide positioned at its 5' or 3' end or its central part is the polymorphic site. The oligonucleotide probe containing a gene polymorphic site  
15 is composed of two fragments being linked to each other, one fragment being hybridizable to the gene encoding a drug metabolizing enzyme and the other fragment being not hybridizable thereto, and said polymorphic site is positioned at the 5' or 3' end of the hybridizable fragment. The oligonucleotide probes and/or oligonucleotide primers containing a gene polymorphic site include an oligonucleotide comprising an at least 13 nucleotide  
20 sequence within any of the nucleotide sequences as shown in SEQ ID NOS: 1 through 674, said at least 13 nucleotide sequence containing the 21<sup>st</sup> nucleotide, or a sequence complementary to said at least 13 nucleotide sequence. The types of genetic polymorphisms include single-nucleotide polymorphism, polymorphism caused by deletion, substitution or insertion of a plurality of nucleotides, or VNTR or microsatellite  
25 polymorphism.

(2) A method for evaluating a drug, wherein the effectiveness and safety of a drug metabolized by the drug metabolizing enzyme are evaluated based on the results obtained by the detection method according to the above method.

(3) A method for screening a drug, wherein the drug to be used is selected based  
30 on the results obtained in the above evaluation method.

(4) A method for screening a drug, wherein the genetic polymorphism data associated with the gene encoding a drug metabolizing enzyme in a control subject is compared to the genetic polymorphism data associated with the same gene in a test subject, and wherein a drug to be used is selected from the results of an analysis of the effectiveness  
35 and/or safety of the drugs metabolized by the drug metabolizing enzyme.

In the above detecting method, evaluating method or screening method, information of the genetic polymorphism includes polymorphic site is as shown in Table 1. Example of the drug metabolizing enzyme includes at least one, selected from the group consisting of epoxide hydrolase, methyltransferase, N-acetyltransferase, sulfotransferase, quinone oxidoreductase, glutathione S-transferase, UDP-glycosyltransferase, aldehyde dehydrogenase, alcohol dehydrogenase, esterase, NDUF, cytochrome P450 (CYP) and ATP-binding cassette.

(5) An oligonucleotide selected from the group consisting of the nucleotide sequences as shown in SEQ ID NOS: 1 through 674 and sequences complementary thereto.

(6) An oligonucleotide created so that it contains information of the polymorphic site present in a gene encoding a drug metabolizing enzyme.

The above oligonucleotide is created so that the nucleotide positioned at its 5' or 3' end or its central part is the polymorphic site. The oligonucleotide is composed of two fragments being linked to each other, one fragment being hybridizable to the gene encoding a drug metabolizing enzyme and the other fragment being not hybridizable thereto, and said polymorphic site is positioned at the 5' or 3' end of the hybridizable fragment. Example of the oligonucleotide includes an oligonucleotide comprising an at least 13 nucleotide sequence within any of the nucleotide sequences as shown in SEQ ID NOS: 1 through 674, said at least 13 nucleotide sequence containing the 21<sup>st</sup> nucleotide, or a sequence complementary to said at least 13 nucleotide sequence.

(7) A genetic polymorphism detection kit comprising the oligonucleotide described above.

#### [Mode for Carrying Out the Invention]

The present invention relates to a method for detecting a genetic polymorphism in a test subject using the genetic polymorphism data related to a drug metabolizing enzyme. The present invention analyzes the effectiveness, safety and strength of drugs metabolized by a drug metabolizing enzyme. The relationship between a disease and the drug to be evaluated is based on the results of the analysis. The genetic polymorphism data for the drug metabolizing enzyme is different for each patient with a given disease. Therefore, the effectiveness and safety of a specific drug depends on drug metabolism in the presence of certain genetic polymorphism data and the side effects in the presence of certain genetic polymorphism data. As a result, a physician can determine whether a certain drug should be used by a certain patient and can tailor drugs for use by a certain patient based on the genetic polymorphism data (so-called "made-to-order" treatments).

## 1. Genetic Polymorphism

Genetic polymorphism includes single nucleotide polymorphism, insertion/deletion polymorphism, and polymorphism caused by difference in the number of repetition of a nucleotide sequence. Generally, single nucleotide polymorphism (SNP) means a polymorphism caused by substitution of one specific nucleotide with other nucleotide in a gene or its complementary strand (complementary sequence) region. In the present invention, however, the term SNP also includes the polymorphism caused by substitution above as well as a polymorphism caused by deletion of the nucleotide and a polymorphism caused by addition of one more nucleotide to the nucleotide.

Insertion/deletion type polymorphism means a polymorphism caused by deletion or insertion of a plurality of nucleotides (e.g. two to several ten nucleotides). Sometimes, several hundred to several thousand nucleotides may be deleted or inserted. The polymorphism caused by difference in the number of repetition of a nucleotide sequence has repetition of a sequence of two to several ten nucleotides, and the number of this repetition varies among individuals. Those polymorphisms where the repeat unit consists of several to several ten nucleotides are called VNTR (variable number of tandem repeats) polymorphism, and those polymorphisms where the repeat unit consists of about two to four nucleotides are called microsatellite polymorphism. In VNTR or microsatellite polymorphisms, the number of such repetition is different among individuals' alleles, which results in acquisition of variation.

## 2. Drug Metabolizing Enzyme

"Drug metabolizing enzymes" refer to a group of enzymes that catalyze *in vivo* structural changes in exogenous materials including drugs. When used for clinical purposes, the group of metabolizing enzymes includes some endogenous materials. Because drug-metabolizing enzymes absorb, metabolize and secrete drugs, the polymorphism of an enzyme depends on the amount of enzyme expressed (transcription and translation) and the amount of activity. As a result, there are blood serum concentrations of both unchanged materials and metabolites.

Drug metabolizing enzymes expressed by the genes that are targeted for genetic polymorphism analysis in the present invention include, but are not limited to the following classes of enzymes:

Epoxide hydrolases

Methyltransferases

N-acetyltransferases

Sulfotransferases

Quinone oxidoreductases

Glutathione S-transferases

UDP-glycosyltransferases

5 Aldehyde dehydrogenases

Alcohol dehydrogenases

Esterases

Ubiquinone dehydrogenases : NDUF

Cytochrome P450s (CYPs)

10 ATP-binding cassettes

ATP-binding cassettes

Other enzymes

(1) Epoxide hydrolases are enzymes that hydrolyze epoxide using a  
15 trans-cleavage mechanism to produce 1,2-glycol. Examples include microsomal epoxide  
hydrolase 1 and cytoplasmic epoxide hydrolase 2.

(2) Methyltransferases are enzymes that catalyze transmethylation in amino  
groups, hydroxyl groups and thiol groups. Examples include the following.

Catechol-O-methyltransferase

20 Histamin-N-methyltransferase

Phenylethanolamine-N-methyltransferase

Phosphatidylethanolamine-N-methyltransferase

Nicotinamide-N-methyltransferase

Guanidinoacetate-N-methyltransferase

25 Acetylserotonin-O-methyltransferase

(3) N-acetyltransferases are enzymes that catalyze transacetylation in amino  
groups, sulfonamide groups and hydrazine groups. Examples include the following.

Arylamine-N-acetyltransferase 1, 2

Arylalkylamine-N-acetyltransferase

30 N-acetyltransferase homologues of *Saccharomyces cerevisiae*

LI intracellular adhesion molecules

(4) Sulfotransferases are enzymes that contribute to sulfate conjugation and  
catalyzes trans-sulfonylation in phenols, steroids, arylamines and biliary acid. Examples  
include the following.

35 Sulfotransferase 1A1, 1A2, 1A3, 1C1, 1C2, 2A1, 2B1

Thyroid hormone sulfotransferase  
 Tyrosyl protein sulfotransferase 1, 2  
 Sulfotransferase-opening protein 3  
 Estrogen sulfotransferase

5 Cerebroside sulfotransferase  
 HNK-sulfotransferase 1  
 Carbohydrate sulfotransferase 2, 4, 5

(5) Quinone oxidoreductases are enzymes that catalyze the reduction of quinones such as o-quinone and p-quinone. Examples include the following.

10 NAD(P)H: Quinone oxidoreductase 1  
 NRH: Quinone oxidoreductase 2  
 Quinone oxide transferase homologue

(6) Glutathione S-transferases are enzymes that catalyze the conjugation of glutathione. Examples include the following.

15 Glutathione S-transferase Mu1, Mu2, Mu3, Mu4, Mu5  
 Glutathione S-transferase Z (zeta)  
 Glutathione S-transferase  $\Pi$  (pi)  
 Glutathione S-transferase 1 Theta 1, Theta 2  
 Microsomal Glutathione S-transferase 1  
 20 Microsomal Glutathione S-transferase 1-like 1  
 Microsomal Glutathione S-transferase 2, 3  
 Glutathione S-transferase Ha subunit 1, 2  
 Glutathione S-transferase A3, A4

(7) UDP-glycosyltransferases are enzymes that catalyze the contribution of glucuronic acid to functional groups such as hydroxyl groups, carboxyl groups, amino groups and thiol groups after their introduction in the 1st drug metabolism route. Examples include the following.

UDP-glycosyltransferase 1  
 UDP-glycosyltransferase 2 Family Polypeptide A1, B7, B10, B4, B11, B15, B17  
 30 UDP-glycosyltransferase 8  
 Dolichyl-diphospho-oligosaccharide protein glycosyl transferase

(8) Aldehyde dehydrogenases are enzyme that converts aldehydes into carboxylic acids. Examples include Aldehyde dehydrogenase 1 through 10.

(9) Alcohol dehydrogenases are enzymes that convert alcohols into aldehydes  
 35 or ketones. Examples include the following.



Alcohol dehydrogenase 1 through 7

Hydroxy-CoA-dehydrogenase

Short-chain alcohol dehydrogenase family genes

(10) Esterases are enzymes that hydrolyze some esters. Examples include the following.

Arylacetoamide deacetylase

Granzyme A

Granzyme B

Interleukin 17

10 Ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1, 3

Carboxyl esterase 1

Lipase A

Esterase D-formylglutathione hydrolase

Carboxylester lipase

15 (11) Ubiquinone dehydrogenases (NDUF) are enzymes that support energy metabolism, *e.g.*, as in the mitochondrial respiratory chain. Examples include NADH-dehydrogenase 1 $\alpha$ -subunit 1 through 10

(12) Cytochrome P450s (CYPs) are enzymes that regulate 1st drug metabolism and introduce oxygen atoms to the drug. Examples include following.

20 Cytochrome P450 (CYP) 1A1, CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2B6, CYP 2C8, CYP 2C18, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2E1, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 2F1, CYP 3A3, CYP 3A4, CYP 3A7, CYP 3A43, CYP 4A11, CYP 4B1, CYP 4F2, CYP 4F3, CYP 4F8, CYP 11B1, 2, CYP 17, CYP 19, CYP 21A2, CYP 27.

25 (13) ATP-binding cassettes/transporter absorb the drug and adjust the interstitial concentration with a transporter. Examples include the following.

ATP-Binding Cassette Subfamily A Members 1 through 6 and 8

ATP-Binding Cassette Subfamily B Members 1 through 11

ATP-Binding Cassette Subfamily C Members 1 through 6 and 8 through 10

ATP-Binding Cassette Subfamily D Members 1 through 4

30 ATP-Binding Cassette Subfamily E Member 1

ATP-Binding Cassette Subfamily F Members 1 through 3

ATP-Binding Cassette Subfamily G Member 1

(14) Other enzymes include gamma glutamyl transferase 1 and transglutaminase 1.

35

### 3. Information on Genetic Polymorphisms

Genetic polymorphism data can be obtained using any general genetic polymorphism detection method. Examples include PCR methods hybridization methods using an allele-specific oligonucleotide matrix (e.g., TaqMan PCR method, Invader assay method), primer extension reaction methods, sequencing methods, MALDI-TOF/MS methods and the DNA chip methods, etc. PCR methods or sequencing methods are applicable to detection of any genetic polymorphisms and the other methods are applicable to detection of SNP.

TaqMan PCR is a method using PCR reaction with a fluorescence-labeled, allele-specific oligo(s) and Taq DNA polymerase (Livak, K.J. *Genet. Anal.* 14, 143 (1999); Morris T. et al., *J. Clin. Microbiol.* 34, 2933 (1996)). The invader method is a method in which the hybridization of two reporter probes specific to respective alleles of SNP and one invader probe to the template DNA is combined with DNA cleavage by an enzyme having a special endonuclease activity of cleaving upon recognition of DNA structure (for example, see Livak, K. J. *Biomol. Eng.* 14, 143-149 (1999); Morris T. et al., *J. Clin. Microbiol.* 34, 2933 (1996); Lyamichev, V. et al., *Science*, 260, 778-783 (1993)).

As methods using primer extension reaction, SniPer method may be employed, for example. The basic principle of SniPer method is a technique called RCA (rolling circle amplification) method in which DNA polymerase moves on a circular single-stranded DNA as a template to thereby synthesize a complementary strand thereto continuously. According to this method, SNP may be judged by detecting the presence or absence of a coloring reaction that occurs when DNA amplification takes place (Lizardi, P. M. et al., *Nature Genet.*, 19, 225-232 (1998); Piatel, A. S. et al., *Nature Biotech.*, 16, 359-363 (1998)).

The sequencing method refers to methods in which polymorphism-containing areas are amplified by PCR and the DNA sequences of the amplified products are sequenced with Dye Terminator or the like to thereby analyze the frequency of genetic polymorphisms (especially SNPs).

MALDI-TOF/MS method is a method using a mass spectrometer. Basically, this is a method for SNP genotyping utilizing the difference in mass of different nucleotides. There are methods using PCR amplification and methods using multiplex (Haff, L.A., Smimov, I.P., *Genome Res.*, 7, 378- (1997); Little, D.P. et al. *Eur. J. Clinica. Chem. Clin. Biochem.*, 35, 545- (1997); Ross, P., et al. *Nat Biotechnol.*, 16, 1347- (1998)).

The DNA chip method is a method in which a large variety of DNA probes are aligned and immobilized on a baseboard such as glass; then, hybridization of a labeled DNA is performed thereon; and perfect match and one-nucleotide-mismatch are detected

discriminably by using a method of detecting the label signal (such as fluorescence) on the probe.

The information on genetic polymorphisms, in particular information on SNPs, which may be used in the method of the present invention is as shown in Table 1 below.

5 [Table 1]

In Table 1, the "Designation of Gene" column shows the designations of the genes encoding receptors. The nucleotides expressed with capital letters in the "Sequence" column are the SNP information. The two nucleotides on both sides of the mark "/" represent a homozygous or heterozygous SNP of the nucleotide. For example, "A/G" means that the allele is A/A or G/G homozygote or A/G heterozygote. The sequences in this Table basically represent 20 nucleotides each before and after the SNP. However, the nucleotide in parentheses [e.g. (T) in No. 26 of ABCB4] represents a polymorphism caused by insertion. The mark of open triangle (e.g. see No. 10 of NAT2) means a polymorphism caused by deletion of one nucleotide. In the nucleotide sequence in SEQ ID NO:674, n means VNTR and represents repeat sequence consisting of (cctgy)x (X represents integer of 1 to 50).

The "Location" shows the location of SNP in the genome. The locations of SNPs in 5' flanking region, intron regions and 3' flanking region are counted taking the first nucleotide located immediately to the exon/intron junction as position 1 of the nucleotide sequence of the intron. The locations of SNPs in exon region are counted taking the first nucleotide located immediately to the exon/intron junction as position 1 of the nucleotide sequence of the exon. Numbers with "+" mark or without any mark mean that they are counted toward the 3' end of the gene; numbers with "-" mark mean that they are counted toward the 5' end of the gene. The numbers appearing in the "No." column correspond to the numbers appearing in respective gene maps (Figs. 9-56) which show the locations of SNPs.

#### 4. Preparation of Oligonucleotide Probes or Oligonucleotide Primers

Oligonucleotides which are used in the detection method of the present invention as primers and/or probes may be prepared based on the nucleotide sequences described in Table 1 (SEQ ID NOS: 1-674), for example, when SNPs are to be detected, and these sequences *per se* may be synthesized, or primers and/or probes may be designed and synthesized so that they contain a part of these sequences. However, it should be noted here that the nucleotide sequences of such primers or probes must contain an SNP (the portion indicated in capital

letters in the "Sequence" column in Table 1). The present invention also includes complementary strands to such sequences.

A primer or probe is designed so that an SNP site is located at the 3' or 5' end of the nucleotide sequence; or a primer or probe is designed so that an SNP site is located within  
5 four nucleotides, preferably two nucleotides, from the 3' or 5' end of its nucleotide sequence. Alternatively, a primer or probe is designed so that an SNP site is located at the center of the full-length nucleotide sequence of the oligonucleotide. The "center" refers to a central region where the number of nucleotides counted from there toward the 5' end and the number of nucleotides counted from there toward the 3' end are almost equal. If the  
10 number of nucleotides of the oligonucleotide is an odd number, the "center" is the central five nucleotides, preferably the central three nucleotides, more preferably the single nucleotide at the very center. For example, if the oligonucleotide consists of 41 nucleotides, the "center" is from position 19 to position 23 nucleotides, preferably from position 20 to position 22 nucleotides, more preferably the nucleotide at position 21. If the number of  
15 nucleotides of the oligonucleotide is an even number, the "center" refers to the central four nucleotides, preferably the central two nucleotides. For example, if the oligonucleotide consists of 40 nucleotides, the "center" is from position 19 to position 22 nucleotides, preferably the nucleotide at position 20.

The length of the nucleotide sequence is designed so that at least 13 nucleotides,  
20 preferably 13 to 60 nucleotides, more preferably 15 to 40 nucleotides, and most preferably 18-30 nucleotides are contained. This oligonucleotide sequence may be used as a probe for detecting a target gene, and it may be used as either a forward (sense) primer or a reverse (antisense) primer.

The oligonucleotide used in the invention may be an oligonucleotide composed of  
25 two regions connected in tandem, one region being hybridizable to the genomic DNA and the other region being not hybridizable thereto. The order of connection is not particularly limited; either region may be located upstream or downstream. The hybridizable region of this oligonucleotide is designed based on the information on SNP-containing sequences described in Table 1. The oligonucleotide is prepared so that the nucleotide located at the 5'  
30 or 3' utmost end of the region hybridizable to the genomic DNA corresponds to an SNP of interest. The region of the above oligonucleotide not hybridizable to the genomic DNA is designed at random so that it does not hybridize to the SNP-containing sequence described in Table 1. This oligonucleotide may be used as a probe mainly for detecting SNPs in the invader method.

35 Further, the primer used in the present invention is designed so that a nucleotide

sequence given in Table 1 contains a SNP when amplified by PCR for the purposes of examining functional changes resulted from the SNP, judging the efficacy or non-efficacy, and examining the occurrence of side effect. The length of the primer is designed so that at least 15 nucleotides, preferably 15 to 30 nucleotides, more preferably 18 to 24 nucleotides are contained in the primer. The primer sequence is appropriately selected from the template DNA so that the amplified fragment has a length of 500 bp or less, preferably 100 to 300 bp, more preferably 100 to 150 bp.

The thus designed oligonucleotide primers or probes may be synthesized chemically according to known techniques. Usually, such primers or probes are synthesized with a commercial chemical synthesizer.

It is also possible to label probes with fluorescent substances (e.g. FAM, VIC, Cy3, etc.) in advance to thereby automate detection procedures.

The above-described oligonucleotide may be included in a genetic polymorphism detection kit together with polymerases (e.g. Taq polymerase), buffers (e.g. Tris buffer), dNTPs and fluorescent dyes such as VIC, FAM.

## 5. Detection

Using the oligonucleotides prepared as described above as primers, a gene encoding a drug metabolizing enzyme (template DNA) is amplified with a DNA polymerase. Alternatively, the probe prepared as described above is hybridized to template DNAs to thereby detect those DNAs having the genetic polymorphism of interest. The template DNA may be prepared according to conventional methods, e.g. cesium chloride gradient centrifugation, the SDS lysis method, or phenol/chloroform extraction.

### (1) Detection by PCR

Amplification may be performed by polymerase chain reaction (PCR). Specific examples of useful DNA polymerase include LA Taq DNA polymerase (Takara), Ex Taq polymerase (Takara), Gold Taq polymerase (Perkin Elmer), AmpliTaq (Perkin Elmer), Pfu DNA polymerase (Stratagene) and the like.

Amplification conditions are as follows. Denaturation step at 85-105°C for 10-40 seconds, preferably at 94°C for 20-30 seconds; annealing step at 50-72°C for 30 seconds to 1 minute, preferably at 60°C for 20 seconds to 1 minutes; and extension step at 65-75°C for 1-4 minutes, preferably at 72°C for 2-3 minutes constitute one cycle, and 30 to 40 cycles are performed. However, in order to denature the template DNA and the primers sufficiently, a denaturation step of at 95°C for 1-5 minutes [if Gold Taq polymerase (Perkin Elmer) is used, at least 8-15 minutes, preferably 10-12 minutes] may be added before the start of the

above-described amplification cycles. Also, in order to extend the amplified DNA completely, an extension step of at 72°C for 1-10 minutes may be added after the above amplification cycles. Moreover, if the detection of the amplified product is not performed immediately, it is desirable to add a step of storing the amplified product at 4°C to avoid  
5 unspecific amplification. Thus, a gene encoding a receptor can be amplified.

Subsequently, the amplified product is subjected to agarose gel electrophoresis, followed by staining with ethidium bromide, SYBR Green solution or the like to thereby detect the amplified product as a band or two to three bands (DNA fragments). Thus, a part of a gene encoding a drug metabolizing enzyme, containing a genetic polymorphism can be  
10 detected as a DNA fragment. Instead of agarose gel electrophoresis, polyacrylamide gel electrophoresis or capillary electrophoresis may be performed. It is also possible to perform PCR using primers labeled in advance with a substance such as fluorescent dye and to detect the amplified product. A detection method which does not require electrophoresis may also be employed; in such a method, the amplified product is bound to a solid support  
15 such as a microplate, and a DNA fragment of interest is detected by means of fluorescence, enzyme reaction, or the like.

## (2) Detection by TaqMan PCR

TaqMan PCR is a method using PCR reaction with fluorescently labeled allele-specific oligos and Taq DNA polymerase. The allele-specific oligo used in TaqMan  
20 PCR (called "TaqMan probe") may be designed based on the SNP information described above. The 5' end of TaqMan probe is labeled with fluorescence reporter dye R (e.g. FAM or VIC), and at the same time, the 3' end thereof is labeled with quencher Q (quenching substance) (Fig. 1). Thus, under these conditions, fluorescence is not detectable since the quencher absorbs fluorescence energy. Since the 3' end of TaqMan probe is phosphorylated,  
25 no extension reaction occurs from TaqMan probe during PCR reaction (Fig. 1). However, when PCR reaction is performed using this TaqMan probe together with Taq DNA polymerase and primers designed so that an SNP-containing region is amplified, the reaction described below occurs.

First, a TaqMan probe hybridizes to a specific sequence in the template DNA (Fig.  
30 2a), and at the same time, an extension reaction occurs from a PCR primer (Fig. 2b). At this time, Taq DNA polymerase having 5' nuclease activity cleaves the hybridized TaqMan probe as the extension reaction of PCR primer proceeds. When the TaqMan probe has been cleaved, the fluorescent dye becomes free from the influence of the quencher. Then, fluorescence can be detected (Fig. 2c).

For example, as shown in Fig. 3, two alleles are supposed: one allele has A at the  
35

SNP site (allele 1) and the other allele has G at the SNP site (allele 2). A TaqMan probe specific to allele 1 is labeled with FAM and another TaqMan probe specific to allele 2 is labeled with VIC (Fig. 3). These two allele specific oligos are added to PCR reagents, and then TaqMan PCR is performed with a template DNA whose SNP is to be detected.

5. Subsequently, fluorescence intensities of FAM and VIC are determined with a fluorescence detector. When the SNP site of the allele is complementary to the site within TaqMan probe corresponding to the SNP, the probe hybridizes to the allele; and Taq polymerase cleaves the fluorescent dye of the probe, which becomes free from the influence of the quencher. As a result, fluorescence intensity is detected.

10. If the template is a homozygote of allele 1, strong fluorescence intensity of FAM is recognized but the fluorescence of VIC is hardly recognized. If the template is a heterozygote of allele 1 and allele 2, fluorescence of both FAM and VIC can be detected.

### (3) SNP Detection by the Invader Method

15. The invader method is a method for detecting SNPs by hybridizing allele-specific oligos to the template. In the invader method, two unlabeled oligos and one fluorescently labeled oligo are used. One of the two unlabeled oligos is called an "allele probe". The allele probe is composed of a region which hybridizes to the genomic DNA (template DNA) to form a complementary double strand, and a region (called "flap") which has a sequence entirely unrelated to the sequence of the template DNA and thus does not hybridize to the genomic DNA. A nucleotide located at the 5' or 3' utmost end of the hybridizable region corresponds to the SNP (Fig. 4a). The above-described flap sequence is an oligonucleotide having a sequence complementary to a FRET probe described later. The other oligo is called an "invader probe". This oligo is designed so that it hybridizes complementarily from the SNP site toward the 3' end of the genomic DNA (Fig. 4b). However, the nucleotide corresponding to the SNP ("N" in Fig. 4b) may be any nucleotide. Thus, when the genomic DNA (the template) is hybridized to the above-described two probes, one nucleotide (N) of the invader probe invades into the SNP position (Fig. 4c).

- On the other hand, the fluorescently labeled oligo has a sequence completely unrelated to the allele. This sequence is common regardless of the types of SNPs. This probe is called a "FRET" probe (fluorescence resonance energy transfer probe) (Fig. 5). The nucleotide at the 5' end of FRET probe (reporter) is labeled with fluorescent dye R, while quencher Q is linked upstream of the reporter. Therefore, under these conditions, the quencher absorbs the fluorescent dye and no fluorescence is detectable. A certain region of the FRET probe starting from the 5' end reporter nucleotide (designated "region 1") is also designed so that it is complementary to a certain region of the probe located 3' to region 1

(designated "region 2") when region 1 and region 2 are faced with each other. Therefore, region 1 and region 2 form a complementary strand within the FRET probe (Fig. 5). Also, the region located toward 3' end of this complementary strand forming region is designed so that it hybridizes to the flap of the allele probe to thereby form a complementary strand (Fig. 5).

In the invader method, an enzyme called cleavase is used which is one of enzymes (5' nucleotidases) having a unique endonuclease activity of cleaving upon recognition of a special structure of DNA. Cleavase is an enzyme which cleaves the allele probe at a point immediately 3' to the SNP site when the genomic DNA, the allele probe and the invader probe form a triple strand at the SNP site. Therefore, when three nucleotides form a triple strand as shown in Fig. 4c, cleavase recognizes the 5' flap and cuts off this flap. As a result, the structure of this SNP site is recognized by cleavage (Fig. 6a), and the allele probe is cut at the site of its flap to liberate the flap (Fig. 6b). Subsequently, the flap liberated from the allele probe complementarily binds to the FRET probe since it has a sequence complementary to the FRET probe (Fig. 6c). At this time, the SNP site of the flap invades into the portion of the FRET probe which has already formed a complementarily bound region. Cleavase again recognizes this structure and cuts off the nucleotide labeled with the fluorescent dye. The thus cleaved fluorescent dye becomes free from the influence of the quencher and emits fluorescence (Fig. 6d). When the SNP does not match the nucleotide corresponding to the SNP in the allele probe, a specific DNA structure recognizable by cleavase is not formed as seen in Fig. 7. Thus, the probe is not cleaved and no fluorescence is detected.

For example, when an SNP is T/C, an invader probe and an allele probe for T, and a FRET probe with a FAM-linked reporter corresponding to the SNP are prepared. Separately, an invader probe and an allele probe for C, and a FRET probe with a VIC-linked reporter corresponding to the SNP are also prepared. Then, all of them are mixed to carry out SNP detection. As a result, if the SNP is T/T homozygous, the fluorescence of FAM is emitted; if the SNP is C/C homozygous, the fluorescence of VIC is emitted; and if the SNP is T/C heterozygous, the fluorescence of both FAM and VIC is emitted. Since FAM and VIC have different fluorescent wavelengths, they can be discriminated.

#### (4) Detection by SniPer Method

In order to detect SNPs by SniPer method, it is possible to discriminate alleles by examining the presence or absence of amplification by RCA. Briefly, the genomic DNA to be used as a template is linearized. Then, a probe is hybridized to this genomic DNA. When the probe sequence and the sequence of the genomic DNA as a template are



complementary to each other and form a complementary strand, the genomic DNA can be converted into a circular DNA through ligation reaction. As a result, RCA of the circular DNA proceeds. On the other hand, when the ends of the probe do not match with the genomic DNA, the DNA is not ligated to become a circular DNA. Thus, RCA reaction does not proceed. Therefore, in Sniper method, a single-stranded probe which anneals with the genomic DNA and is circularizable is designed. This single-stranded probe is called a padlock probe. The sequences of the two ends of this padlock probe are designed so that they correspond to the SNP to be detected. Then, this padlock probe and the genomic DNA are mixed for ligation. If the two ends of the padlock probe and the SNP site of the genomic DNA are complementary to each other, the two ends of the padlock probe are joined by ligation, yielding a circular probe. If the two ends of the padlock probe and the SNP site of the genomic DNA are not complementary to each other, the probe does not become circular. Therefore, only those padlock probes which are complementary to the SNP to be detected become circular and are amplified by DNA polymerase. By detecting the presence or absence of this amplification, SNP may be detected. For the detection, synthetic oligonucleotides which have a fluorescent dye and a quencher at their respective ends and also have a hairpin structure are used.

#### (5) Detection by MALDI-TOF/MS Method

MALDI-TOF/MS (Matrix Assisted Laser Desorption-Time of Flight/Mass Spectrometry) is a method using a mass spectrometer in SNP typing. This method is composed of the following steps.

##### (i) PCR Amplification and Purification of SNP-Containing DNA Fragments

PCR primers are designed so that there is no overlapping between them and the nucleotides of SNP site. Then, DNA fragments are amplified. The amplified fragments are purified from the amplification reaction product by treatment with exonuclease, alkaline phosphatase, etc. to remove primers, dNTPs, etc.

##### (ii) Primer Extension (Thermal Cycling) and Purification

Ten-fold or more primers are added to the template of the target region (which is the PCR product), and primer extension is performed by thermal cycling. The primers used here are designed so that their 3' ends are adjacent to the nucleotide of the SNP site. The length of the primer is 15 to 30 nucleotides, preferably 20 to 25 nucleotides. When multiplex reaction is performed, a sequence not complementary to the template is added to the 5' end. Thermal cycling is performed between the two temperatures of at 85-105°C (preferably 94°C) and at 35-40°C (preferably 37°C) for 20 to 30 cycles (preferably 25 cycles). The resultant reaction products are purified with a purification kit or the like to make them fit

for mass spectrometer.

(iii) Mass Spectrometry of DNA with Mass Spectrometer

The purified extension reaction product is applied to a mass spectrometer to determine the mass of the objective product. Briefly, the purified product is mixed with a matrix, and 0.5-1.0  $\mu$ l of the mixture is spotted on MALDI plate. After drying the plate, laser light is applied to the sample to prepare spectrograms.

6. Evaluation of Drugs

In the present invention, it is possible to evaluate the efficacy and safety of a drug intermediated by the receptor, from the results of detection of SNP and like that obtained as described above.

Evaluation of drugs may be performed by typing system. Briefly, according to any one of the detection methods described above, allele frequencies between toxicity (side effect) occurrence group and non-occurrence group are compared. A polymorphism which brings about difference in allele frequencies between the two groups is selected as a marker for recognizing the occurrence of toxicity. As a statistical test, usually chi square test is carried out, but other statistical processing such as Fisher test may also be used. The active components (altered and metabolized drug components) in the drug will be reflected in blood and tissue concentrations. With respect to all genetic polymorphisms, the relation of cause and effect with the action or toxicity is examined. Then, only those genetic polymorphism sites that show correlation with the action or toxicity are selected. Allele pattern can be examined by preparing in advance all probes or primers for analyzing the genetic polymorphisms and reagents necessary for each technique in reaction plates, cards, glass baseboards or the like, and adding thereto the genomic DNA of a human subject for reaction. When the subject has a genetic polymorphism which has correlation with the toxicity, it is possible to predict whether the drug exhibits toxicity in that subject. The efficacy of a drug may be evaluated in a similar manner. Also, genetic polymorphisms which correlate with side effect or efficacy vary depending on drugs. Therefore, by conducting typing using correlating genetic polymorphisms for each drug, it becomes possible to predict the efficacy or side effect of the relevant drug.

Using this, the frequency of the relevant genetic polymorphism is compared with efficacy/non-efficacy or presence/absence of side effect. When there is difference in allele frequency, a judgment on the relevant drug can be made.

For example, if the results of analysis of an SNP in persons who showed toxicity (side effect) upon administration of drug A have revealed statistically that 90% of those

persons have T/T (e.g. fluorescence intensity of FAM was detected), and if the results of analysis of the SNP in persons who did not show toxicity (side effect) have revealed that only 10% of those persons have T/T and 90% of them have C/C, drug A can be evaluated that it should not be administered to persons with T/T.

5

## 7. Screening for Drugs.

In the present invention, the genetic polymorphism data obtained as described above is compared to genetic polymorphism data from genes encoding certain drug metabolizing enzymes to indicate the safety and effectiveness of drugs metabolized by these drug metabolizing enzymes. Therefore, the genetic polymorphism data obtained using the method of the present invention can be used to determine the likely effectiveness of certain drug therapies and to select the appropriate drug.

As a method, the evaluation method described in "5. Evaluation of Drugs" may be used. Genetic polymorphisms with correlations to side-effects and effectiveness are said to be influenced by the activation, transfer and translation of certain enzymes. The cause and effect relationship with the side-effect or effectiveness expression mechanism may be indirect. The metabolization of drugs is being studied by pharmaceutical companies in laboratory and clinical testing. If there are genetic polymorphisms in enzyme genes correlating with severe side-effects, they can be removed and used under different conditions. The same is true of effectiveness. Drugs can be screened, therefore, using side-effects and effectiveness data.

Further, by conducting genetic polymorphism frequency analysis on cases of volunteers with side effect occurrence and cases without side effect occurrence in clinical tests (from phase I to phase III tests), it becomes possible to detect new genetic polymorphisms other than the above-mentioned polymorphism which correlate with side effect or efficacy. By examining such polymorphisms in the same manner as described above, drug screening becomes possible.

### [Examples]

Hereinbelow, the present invention will be described more specifically with reference to the following Example. However, the technical scope of the present invention is not limited to the Example.

#### [EXAMPLE 1] Obtaining SNP Information

##### (1) DNA Extraction

Blood samples were collected in the presence of EDTA from 48 individuals who

have no kinship relation with one another. DNA extraction was carried as described below according to the method described in "Genome Analysis Laboratory Manual" (Yusuke Nakamura (ed.), Springer Verlag Tokyo).

Blood sample (10 ml) was transferred to a 50 ml Falcon tube and centrifuged at room temperature at 3000 rpm for 5 minutes. After removal of the supernatant (serum) with a pipette, 30 ml of RBC lysis buffer (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , 144mM  $\text{NH}_3\text{Cl}$ ) was added and mixed until the precipitate became loosened. Then, the mixture was left at room temperature for 20 minutes. After centrifugation at room temperature at 3000 rpm for 5 minutes, the supernatant (serum) was discarded with a pipette to obtain a pellet of white blood cells. RBC lysis buffer (30 ml) was added thereto, and the above-described operations were repeated twice. To the resultant white blood cell pellet, 4 ml of Proteinase K buffer (50mM Tris-HCl (pH7.4), 100mM NaCl, 1mM EDTA (pH8.0)), 200  $\mu\text{l}$  of 10% SDS, and 200  $\mu\text{l}$  of 10 mg/ml Proteinase K were added and mixed by inversion. The resultant mixture was left overnight stationary at 37°C. Subsequently, 4 ml of phenol was added to the mixture, which was then mixed slowly by inversion for 4 hours in a rotator (Rotator T-50, Taitec). After centrifugation at room temperature at 3000 rpm for 10 minutes, the resultant upper layer was collected into a fresh tube. Four milliliters of phenol/chloroform/isoamyl alcohol (25:24:1 in volume ratio) was added to the tube and mixed by inversion for 2 hours in the same manner as described above. Then, the mixture was centrifuged. The resultant upper layer was collected into a fresh tube, to which 4 ml of chloroform/isoamyl alcohol (24:1 in volume ratio) was added and mixed by inversion for 30b minutes in the same manner as described above. Then, the mixture was centrifuged. The resultant upper layer was collected into a fresh tube, to which 400  $\mu\text{l}$  of 8M ammonium acetate and 4 ml of isopropanol were added and mixed by inversion. Thread-like white deposit (DNA) was recovered into a 2 ml tube, to which 70% ethanol (1 ml) was added and mixed by inversion. The DNA was recovered into a fresh 2 ml tube and air-dried. Then, 500  $\mu\text{l}$  of TE solution (10mM Tris-HCl (pH7.4), 1mM EDTA (pH7.4)) was added for lysis, to thereby obtain a genomic DNA sample.

## (2) PCR

Genomic sequences were obtained from GenBank DNA database. After removal of repeat sequences using RepMask computer program, PCR primers were designed so that PCR products have a length of about 1 kb. As genomic DNA, DNA samples obtained from 48 individuals who have no kinship relation with one another and prepared to have the same concentration were used. DNA samples derived from three individuals each were mixed in a tube in equal amounts. Of this mixture, 60 ng was used in PCR. PCR was performed

with Ex-Taq (2.5 U; Takara) using GeneAmp PCR System 9700 (PE Applied Biosystems). Following a reaction at 94°C for 2 minutes, 35 cycles of denaturation at 94°C for 30 seconds, annealing at 60°C or 55°C for 30 seconds and extension at 72°C for 1 minute were performed.

### 5 (3) Sequencing

PCR products were purified with ArrayIt (Telechem) and subjected to sequencing reaction using BigDye Terminator RR Mix (PE Applied Biosystems). Briefly, following a reaction at 96°C for 2 minutes, 25 cycles of denaturation at 96°C for 20 seconds, annealing at 50°C for 30 seconds and extension at 60°C for 4 minutes were performed using GeneAmp  
10 PCR System 9700 (PE Applied Biosystems). After the sequencing reaction, sequences were analyzed with ABI PRISM 3700 DNA Analyzer.

### (4) Detection of SNPs

PolyPhred computer program (Nickerson et al., 1997, Nucleic Acids Res., 25, 2745-2751) was used for the detection and analysis of SNPs.

### 15 (5) Results

The results as shown in Table 1 were obtained on SNPs. Figs. 9 to 56 show the designations, abbreviations and GenBank database Accession Nos. of the analyzed drug metabolizing enzyme, the structures of the genes encoding them, and the locations of SNPs. In Figs. 9 to 56, exons are indicated as open boxes or black lines on the relevant gene  
20 expressed as a horizontal line. The locations of SNPs are indicated above the gene with solid lines provided with numbers.

### [Example 2]

Typing was performed on two different groups of patients using the INVADER assay.  
25 Results are shown in FIG. 57. In FIG. 57, the x-axis (Allele 1) indicates the intensity of the FAM fluorescent light corresponding to T, and the x-axis (Allele 2) indicates the intensity of the VIC fluorescent light corresponding to C. The slanted line indicates the SNP pattern for T/T, the black circles denote the pattern for C/C, and the white circles denote the pattern for T/C. The black squares indicate the background values. The x marks indicate where the  
30 detection failed. The group of patients in the graph for panel A (top) had many C/C SNP patterns and the group of patients in the graph for panel B (bottom) had many T/T SNP patterns.

### [Exmple 3] SNP Detection

35 Genome DNA was extracted from five unrelated people using the method described

in Example 1, and the SNPs in three different drug metabolizing enzyme genes (EPHX1, ABCB2, AANAT) were detected using the INVADER assay method. The INVADER oligonucleotides and probes were designed using base sequence No. 3 (SEQ ID NO: 49) and No. 17 (SEQ ID NO: 63) in the case of EPHX1, base sequence No. 4 (SEQ ID NO: 4) and No. 11 (SEQ ID NO: 11) in the case of ABCB2, and base sequence No. 3 (SEQ ID NO: 561) in the case of AANAT. The positions of the SNPs are shown in Table 1. The results are shown in Table 2.

**Table 2**

Drug Metabolizing Enzyme Gene	EPHX1		ABCB2		AANAT
	No. 3	No. 17	No. 4	No. 11	No. 3
	SEQ. ID No. 49	SEQ. ID No. 63	SEQ. ID No. 4	SEQ. ID No. 11	SEQ. ID No. 561
	(T/G)	(A/G)	(G/T)	(G/A)	(T/A)
Subject I	T/T	A/G	T/T	G/A	T/T
Subject II	T/T	A/A	G/G	G/G	T/A
Subject III	T/G	A/A	G/G	A/A	T/T
Subject IV	G/G	A/G	G/T	G/G	T/T
Subject V	T/G	A/G	G/T	G/A	T/A

As shown in Table 2, the SNPs in the drug metabolizing genes of patients can be detected and the patterns determined using the method of the present invention.

#### [Effect of the Invention]

According to the present invention, methods for analyzing SNPs are provided.

According to the methods of the invention, it becomes possible to select appropriate drugs for target diseases. Thus, the methods of the invention are extremely useful.

#### [SEQUENCE LISTING]

#### 20 [SEQUENCE LISTING FREE TEXT]

SEQ ID NO 580 : n represents a or deletion (Location 21).

SEQ ID NO 634 : n represents a or deletion (Location 21).

SEQ ID NO 656 : n represents a or deletion (Location 21).

SEQ ID NO 658 : n represents c or deletion (Location 21).

25 SEQ ID NO 671 : n represents a or deletion (Location 21).

SEQ ID NO 672 : n represents g or deletion (Location 21).

SEQ ID NO 673 : n represents c or deletion (Location 21).

SEQ ID NO 674 : n represents (cctgy)<sub>x</sub> (Location 21).

[Brief Description of Drawings]

Figure 1 shows TaqMan probes.

5 Figure 2 represents an outline of the TaqMan PCR method.

Figure 3 shows probes labeled with fluorescent dyes.

Figure 4 shows an outline of the INVADER assay.

Figure 5 shows a FRET probe.

Figure 6 shows an outline of the INVADER assay.

10 Figure 7 shows a probe in which the allele does not match the probe.

Figure 8 shows one embodiment of allele identification using a ligation reaction.

Figure 9 shows a structure of ATP-binding cassette subfamily B member 2 (ABCB2) gene and the SNP location therein.

15 Figure 10 shows a structure of ATP-binding cassette subfamily B member 4 (ABCB4) gene and the SNP location therein.

Figure 11 shows a structure of microsomal epoxide hydrolase 1 (EPHX1) gene and the SNP location therein.

Figure 12 shows a structure of cytoplasmic epoxide hydrolase (EPHX2) gene and the SNP location therein.

20 Figure 13 shows a structure of guanidinoacetate N-methyl transferase (GAMT) gene and the SNP location therein.

Figure 14 shows a structure of nicotinamide N-methyl transferase (NNMT) gene and the SNP location therein.

25 Figure 15 shows a structure of phenyl ethanolamine N-methyl transferase (PNMT) gene and the SNP location therein.

Figure 16 shows a structure of phosphatidylethanolamine N-methyl transferase (PEMT) gene and the SNP location therein.

Figure 17 shows a structure of glutathione S transferase 3 (GSTM3) gene and the SNP location therein.

30 Figure 18 shows a structure of aldehyde dehydrogenase 5 (ALDH5) gene and the SNP location therein.

Figure 19 shows a structure of transglutaminase 1 (TGM1) gene and the SNP location therein.

35 Figure 20 shows a structure of gamma-glutamyl transferase 1 (GGT1) gene and the SNP location therein.

Figure 21 shows a structure of NAD (P)H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1) gene and the SNP location therein.

Figure 22 shows a structure of p53-inducible gene 3 (PIG3) in a quinone oxidoreductase homolog and the SNP location therein.

5        Figure 23 shows a structure of NRH: quinone oxidoreductase 2 (NQO2) gene and the SNP location therein.

Figure 24 shows a structure of sulfotransferase 1A1 (SULT1A1/STP1) gene and the SNP location therein.

10       Figure 25 shows a structure of sulfotransferase 1A2 (SULT1A2/STP2) gene and the SNP location therein.

Figure 26 shows a structure of sulfotransferase-associated protein 3 (SULTX3) gene and the SNP location therein.

Figure 27 shows a structure of tyrosyl protein sulfotransferase 1 (TPST1) gene and the SNP location therein.

15       Figure 28 shows a structure of tyrosyl protein sulfotransferase 2 (TPST2) gene and the SNP location therein.

Figure 29 shows a structure of sulfotransferase 1A3 (SULT1A3/STM/HAST) gene and the SNP location therein.

20       Figure 30 shows a structure of cerebroside sulfotransferase (CST) gene and the SNP location therein.

Figure 31 shows a structure of sulfotransferase 1C1 (SULT1C1) gene and the SNP location therein.

Figure 32 shows a structure of sulfotransferase 1C2 (SULT1C2) gene and the SNP location therein.

25       Figure 33 shows a structure of thyroid hormone sulfotransferase (ST1B2) gene and the SNP location therein.

Figure 34 shows a structure of carbohydorate sulfotransferase 2 (CHST2) gene and the SNP location therein.

30       Figure 35 shows a structure of sulfotransferase 2A1 (SULT2A1) gene and the SNP location therein.

Figure 36 shows a structure of sulfotransferase 2B1 (SULT2B1) gene and the SNP location therein.

Figure 37 shows a structure of carbohydorate sulfotransferase 4 (CHST4) gene and the SNP location therein.

35       Figure 38 shows a structure of carbohydorate sulfotransferase 5 (CHST5) gene and



the SNP location therein.

Figure 39 shows a structure of HNK-sulfotransferase (HNK-1ST) gene and the SNP location therein.

5 Figure 40 shows a structure of estrogen sulfotransferase (STE) gene and the SNP location therein.

Figure 41 shows a structure of alcohol dehydrogenase 1 (ADH1) gene and the SNP location therein.

Figure 42 shows a structure of alcohol dehydrogenase 2 (ADH2) gene and the SNP location therein.

10 Figure 43 shows a structure of alcohol dehydrogenase 3 (ADH3) gene and the SNP location therein.

Figure 44 shows a structure of alcohol dehydrogenase 6 (ADH6) gene and the SNP location therein.

15 Figure 45 shows a structure of alcohol dehydrogenase 7 (ADH7) gene and the SNP location therein.

Figure 46 shows a structure of short-chain alcohol dehydrogenase family gene (HEP27) and the SNP location therein.

Figure 47 shows a structure of L1 cell adhesion molecule (L1CAM) gene and the SNP location therein.

20 Figure 48 shows a structure of arylalkylamine N-acetyltransferase (AANAT) gene and the SNP location therein.

Figure 49 shows a structure of N-acetyltransferase homolog (ARD1) gene of *Saccharomyces cerevisiae* and the SNP location therein.

25 Figure 50 shows a structure of N-acetyltransferase (NAT1) gene and the SNP location therein.

Figure 51 shows a structure of N-acetyltransferase 2 (NAT2) gene and the SNP location therein.

Figure 52 shows a structure of granzyme A (GZMA) gene and the SNP location therein.

30 Figure 53 shows a structure of granzyme B (GZMB) gene and the SNP location therein.

Figure 54 shows a structure of esterase D/formylglutathione hydrolase (ESD) gene and the SNP location therein.

35 Figure 55 shows a structure of dolichyl-diphosphooligosaccharide-protein glycosyltransferase (DDOST) gene and the SNP location therein.

Figure 56 shows a structure of microsomal glutathione S transferase 1 (MGST1) gene and the SNP location therein.

Figure 57 shows a result of typing performed on two different groups of patients using the INVADER method.

[Abstract]

[Problem]

The present invention provides a method for detecting a genetic polymorphism(s).

[Means for solving the problems]

- 5 A method for detecting a genetic polymorphism(s), comprising creating oligonucleotide probes and/or oligonucleotide primers so that the probes and/or primers contain a polymorphic site(s) present in a gene encoding a drug metabolizing enzyme or so that the polymorphic site(s) is/are contained in the amplified fragment when at least one of said gene encoding the drug metabolizing enzyme is amplified; and detecting at least one genetic
- 10 polymorphism in a gene of a subject encoding the drug metabolizing enzyme using the resultant oligonucleotide probes and/or oligonucleotide primers.

[Representative drawing] none

Table 1

JP2000-399443

Designation of Gene	No.	Location	Sequence	SEQ ID NO
ABCB2	1	5' flanking - 673	agctaagaggtcaaaagcacc G/C cttttccaccagcctcgcg	1
ABCB2	2	5' flanking - 646	ccaccagcctcggtgctg T/G tcccttcacggacactctag	2
ABCB2	3	5' flanking - 563	ttgcaagcgtggctgtac A/C ggcgacctccctgcgctccc	3
ABCB2	4	5' flanking - 236	gctttgcgcgcgcgctaac G/T tgttagggcagatctgccc	4
ABCB2	5	Intron3 + 408	aaggaaactgaggccaagac C/T cttaatgctgaaactgcaca	5
ABCB2	6	Exon4 + 153	ccctcaccatggtaaccctg A/G tcaccctgctctgtctttc	6
ABCB2	7	Intron4 + 289	gtattcttttagcatccaag G/T ggcatagtctgtctctttc	7
ABCB2	8	Intron4 + 291	attctcttagcatccaagg C/G catagctgtgtctctttc	8
ABCB2	9	Intron5 - 63	ttccttcagggttaagtactg C/T ggttctttgtgtccctcca	9
ABCB2	10	Intron7 - 185	gtctctgacctgtgtctttgc C/T gcttctctatctctactcc	10
ABCB2	11	3' flanking + 71	agcgcaacttttcagctcgcg G/A tgtctctcttttatcatcc	11
ABCB2	12	3' flanking + 129	aactgcatacccttttccct T/C aagctttttaattccatga	12
ABCB2	13	3' flanking + 459	cattcaggaggagcccaagtc G/A tgtgacgtcgacagtgtgtg	13
ABCB4	1	exon3 + 3	aacacccttattttatagat C/T caatgactgagtcagaatt	14
ABCB4	2	intron3 + 45	cagcatctctacttatacca T/C gctctgttttaaggttctct	15
ABCB4	3	intron3 + 498	actcaaatagggtgtaggag C/T agagacaattcaatacagac	16
ABCB4	4	intron3 + 515	gagcagagacacattcaatac A/G gacagaagctcttagatgaga	17
ABCB4	5	intron6 + 1030	tagttttgcccattagatgatt G/C aaaaagttagataggtgtt	18
ABCB4	6	intron6 + 1437	gttaagccgtgcttcaatcaa G/A ttagtattatcttctgtcta	19
ABCB4	7	intron6 + 2449	ttgacttagcagactgtta G/A catacttattctttcctgtgt	20
ABCB4	8	intron7 + 451	ccctgtcgaacctgtgtgt A/C taagtttggcttattatagt	21
ABCB4	9	intron7 + 530	agtagagacagcctggcgat C/G acaccggacagagctaactg	22
ABCB4	10	intron7 - 152	aacagaatcatgaaattaag T/C tgttaatgatttgaaggcct	23
ABCB4	11	exon8 + 40	aggataaattgtttatgtcg C/T ctgggtaccatcatggccat	24
ABCB4	12	intron8 + 130	ctggttgactccagatatca T/C agaaggagttgtaaaattct	25
ABCB4	13	intron8 + 248	aatacacaggagcttctaa A/G taaagtaagggaagtcactct	26
ABCB4	14	intron8 + 531	ctaaagagtgaaatggattca A/G tacgtcccttggaaactacc	27
ABCB4	15	intron8 + 4240	ctgaggttccagcttatctc T/A tagagatgtttacttagtct	28
ABCB4	16	intron8 + 4343	tgttagaagaaaaaagggtt C/T atattacaagggtctgac	29
ABCB4	17	intron8 + 4677	cccaagatatctcataact G/C tccatagtgccatagggtgcc	30
ABCB4	18	intron9 + 113	tttaccagattcacctatt A/G ttatcatttttgcctccaaa	31
ABCB4	19	intron9 + 982	tgctctatacagttttgtt T/A taagtttagtaaatgatta	32
ABCB4	20	intron11 + 457	tccagcttgggtgacagagt A/G agacttcatctcaaaaaaaa	33
ABCB4	21	intron11 + 1337	tactcttggggagcctatca C/G cagggtgggtcagatatagc	34
ABCB4	22	exon12 + 3	tgtttctttctgtccagat A/T ctctcgccatttagtgacaa	35
ABCB4	23	intron12 + 1288	cagaccacactaaaccctcag T/C tggacctcaggatgtcagtg	36
ABCB4	24	intron13 + 206	tgtaggaagaaaaatagcat G/A tggtagaccattttgtgaaa	37
ABCB4	25	intron13 + 988	cagtcggttttgaagcttgc T/C acccttcttcaacttctca	38
ABCB4	26	intron13 + (1413-1414)	tttatcttcaacttatgtttt (T) ctcaagtttaagttatgcta	39
ABCB4	26	intron13 + (1413-1414)	tttatcttcaacttatgtttt ctcaagtttaagttatgcta	40
ABCB4	27	intron13 + 1931	cttgcaaatgttgcctctcc A/G caaaaaaaaaggaaaggat	41
ABCB4	28	intron23 + 784	agtatctctcaaacctcttgc T/C atgcagaaaaattatttta	42
ABCB4	29	intron25 + 158	gaaatattttactgtatcaa T/C gctagaacttaaataga	43
ABCB4	30	intron25 + 2920	ctgagcttctctatacatct T/A ttccattctcggatgctgt	44
ABCB4	31	intron29 + 411	cttctcttaccctgaattct A/C ggcctcgaactttgacttt	45
ABCB4	32	intron32 + 458	agaaaatgaaattgccctac T/C gagctaactctgaaagcaca	46
EPHX1	1	intron1 + 110	tgcaaaatgtgtcttactag C/T ttctagtgcataaaatattg	47
EPHX1	2	intron1 + 143	aaetatttggtggagctcttc G/A ctgtctggggccagtcacca	48
EPHX1	3	intron1 + 1097	aatccagagagggagataga T/G tggaaagtcaagggtggaca	49
EPHX1	4	intron1 + 1717	ttccaagacagagcgagggt T/C gctgctggggcgtgtttgc	50
EPHX1	5	intron1 + 1772	aactcgatgctttctctcc G/T tctgggtcctaactgcagtg	51
EPHX1	6	intron1 + 2054	gaaatgtaacaggcaacact A/G tggacacagaaagtagatta	52
EPHX1	7	intron2 + 1414	atttccaaaatctgtttggg G/T gtaactgaaacactttggaa	53
EPHX1	8	exon3 + 174	taccctcacttcaagactaa G/A attgaagggtatgtttgcaa	54
EPHX1	9	intron3 + 6583	ctgtcaataaccatgaagggt G/C ggcgggggactaagggtgg	55
EPHX1	10	intron4 + 34	agagggttccataactgcccc G/A tctctgccaaagggtggccc	56
EPHX1	11	intron4 + 63	aagggtggggcccggtttcc C/T accaggctctcttccggcg	57
EPHX1	12	intron5 + 154	gcagtgctgaggcacgttg G/A cttagatctctgtctgta	58
EPHX1	13	intron5 + 276	tgtctggaccaagctctggga T/C agccctgagcagaactccc	59
EPHX1	14	exon6 + 130	gatgtggagctgctgtaccc C/T gtcaaggagaaggatttcta	60
EPHX1	15	intron8 + 206	ggtgcctggctcccgggcg C/A cctcagttaccgtctccccagt	61
EPHX1	16	intron8 + 353	tggccctcccagaaaagga A/G ggcctcagtgaggggagag	62
EPHX1	17	3' flanking + 708	aggtagcagactcatgcactc A/G gccctgaagaggtagagag	63
EPHX2	1	5' flanking - (523-522)	aaagtcactggatagcccc (C) tccccgccccccaacacgg	64
EPHX2	1	5' flanking - (523-522)	aaagtcactggatagcccc (C) tccccgccccccaacacgg	65
EPHX2	2	5' flanking - 522	aaagtcactggatagcccc T/C cccccgccccccaacacggt	66

Table 1

JP2000-399443

Designation of Gene	No.	Location	Sequence	SEQ ID NO
EPHX2	3	5' flanking - 521	aagtcactggatagccct C/T cccgcccccaacacgggtc	67
EPHX2	4	5' flanking - 516	actggatagccctccccc G/C cccccaacacgggtcttatg	68
EPHX2	5	5' flanking - 515	ctggatagccctccccc G/C cccccaacacgggtcttatgt	69
EPHX2	6	Intron1 - 74	tggctgcttctcaatgaata T/C gaacagtgctgtttccatg	70
EPHX2	7	Intron3 + 72	gagcattagggtcagaatcca T/C tgaagtggctttgagatca	71
EPHX2	8	Intron4 + 473	gtgtgtctctactttaatct A/G caaaagggtgatgaatggag	72
EPHX2	9	Intron5 + 276	caagagtgggatgttcaagg C/T catcctgacctcacttttga	73
EPHX2	10	Intron8 + 8	tctgctcctcccggtgggtg T/C gctgtcttgagctgttcta	74
EPHX2	11	Intron9 + 1573	atgtcgtgaagactgatgaa C/T gatggacggctgcactgctc	75
EPHX2	12	Intron10 + 207	gaacaggaatggagatgagct T/C gttattgtcttttaatga	76
EPHX2	13	Intron12 + 911	tgaagagacctgcacatgtc G/T catccacatactacagggga	77
EPHX2	14	Intron12 + 2425	atcttctcggactttcaaac C/T gaggctcagagggttaacc	78
EPHX2	15	Intron12 + 2460	ttaaccccaactggcccaag G/A ccaggtaacatgattgggtca	79
EPHX2	16	Intron12 - 281	aagtcctttcaagagattat T/C ataagtagtaccttctcatt	80
EPHX2	17	Intron12 - 268	agattattataagtagtacc T/G tctcattataggaatattga	81
EPHX2	18	Exon13 + 50	cctgagtcggactttcaaaa G/T cctcttcagagcaagcgatg	82
EPHX2	19	Intron13 + 1739	ttgtcgttaacaggggtttca G/T atgagcatatttcttttga	83
EPHX2	20	Exon14 + 33	atgcataaagctctggaagc G/A ggttaagagacatgcttggga	84
EPHX2	21	Intron14 + 314	ggattgagagcttaacctcta T/C ggggtcacctcgtgtatgc	85
EPHX2	22	Intron14 + 878	attcccttattcttcacac C/T gctgtcactcattcattca	86
EPHX2	23	Intron14 + 948	gcacaggctgggtatgaagc T/C ggggtcgtatgctcagctac	87
EPHX2	24	Intron15 + 259	agaggggttttactactttt C/T agtcatggctcctcagagaa	88
EPHX2	25	Intron16 + 459	tcctcatttgtcaagcagaa G/C atgagtttccaatctctggg	89
EPHX2	26	Intron16 + 645	gtaagtgaacacactgctac G/A tgccagacttctcggcagac	90
EPHX2	27	Intron16 + 985	gtcattatcatcatatgacc G/A atgaaaatgacaaactgca	91
EPHX2	28	3' flanking + 12	agggtggccttacacacatct T/C gcatggatggcagcattgtt	92
EPHX2	29	3' flanking + 374	tgttcacggagaatgcacgg C/T atggggatgaacctttccc	93
EPHX2	30	3' flanking + 544	tagccacctgcttttctccc G/A gcttccctagcagagtttgc	94
GAMT	1	intron1 + 429	ctcgaaaagctgagctcagg G/A agacagctgtccccgggtg	95
GAMT	2	3' flanking + 626	cactgacctccttgccttga G/A agaaggccggctcctgtgct	96
NNMT	1	5' flanking - 228	ataattttcctgacgagctc A/T agtgcctcctctggtctaca	97
NNMT	2	intron1 + 44	ccccactaatgtgagtcata T/C agatggagtctcagggcacg	98
NNMT	3	intron1 + 149	ggataaaaacgaatattggt A/G tagcgattccacagtttaca	99
NNMT	4	intron2 + 158	agataggcccatgtgtgtgc G/A tgttagtaaaattgtgtatg	100
NNMT	5	intron2 + 433	gctgtagccatccaagcccta T/C agaacttggctgtgagtg	101
NNMT	6	intron2 - 3064	atcatctgactggtaagttc C/T agttctgttgtaactcaagt	102
NNMT	7	intron2 - 260	atttcatggaggaagtcca T/C ggtagaagcagggtgctagg	103
NNMT	8	3' flanking + 71	ggctcagtggttggggccca A/G tggttcatctaggacgggac	104
PNMT	1	5' flanking - 390	aagaggltgaatggctgcggg G/A ggctggagaagagagatgg	105
PEMT	1	exon2 - 4	agctcagcagacctcctggc C/T gtgggtggtagctcctttcc	106
PEMT	2	intron4 + 39	actgtccagacgggagatc C/T cactgcttggtagcccccac	107
PEMT	3	intron4 + 1317	accgtccccagctggcccca G/A cctcctgacatgggctctg	108
PEMT	4	intron4 + 1355	ctggagccaggctgcagccg A/C agtgcctggccatcctggcg	109
PEMT	5	intron4 + 5925	gtccaggcactgtggcccta C/T gtggagttccagcttcca	110
PEMT	6	intron4 + 6028	ggcagtggtccaaggaccag G/C atggactcctcttctcacc	111
PEMT	7	intron4 + 6078	atctgtacctcgggactc C/T acctggcttctgacctcac	112
PEMT	8	intron4 + 6089	cgggactctacctggcttc A/G tgccatcaccccgccagat	113
PEMT	9	intron4 + 6379	tcagggtgtccctccctcat G/A cctcctcaccttgcctctc	114
PEMT	10	intron4 + 7339	tgttaaggatcctgcgaaga C/T ggcagatgcacacgggtca	115
PEMT	11	intron4 + 7619	ctcctgcacatgtgtccag A/G gaggaaaggcatttgacagg	116
PEMT	12	intron4 + 8858	ggcatgtgtgtgtgtgtgta T/G gtgtgtgagtggtgtcatgt	117
PEMT	13	intron4 + 9029	tttctggacagaaaagctc G/A tctctgacagggtccttctg	118
PEMT	14	intron4 + 9056	gccagggtccttgcacttg C/T gggaaagctgagctgagctg	119
PEMT	15	intron4 + 9512	ctgagctgggcagcagcatt A/G ctctgtgtgtgtgtgcaact	120
PEMT	16	intron4 + 9523	agcagcattactctgtgtgc T/C gctggcactggcctgtggg	121
PEMT	17	intron4 + 9622	gacaaagtgtacaacaagg G/A tctcgaactgggtcagctca	122
PEMT	18	intron4 + 10776	ccatttctgggtcttctttg G/A aggctgaatgaaattccatg	123
PEMT	19	intron4 + 10912	ctgccccactttgtctaga G/C gtgcaacaaggccttcaggga	124
PEMT	20	intron4 + 11590	ggacactggcctgagtcaga G/C gtgtgtgtctctcctgcag	125
PEMT	21	intron4 + 12090	ggccagggcacccctaccag G/C ctgagtcacacctgtccagc	126
PEMT	22	intron4 + 12263	tacccgccttccagatgga G/A cgggctgctcatgggactta	127
PEMT	23	intron4 + 12448	tctggtccctctcctgctt G/A tagtttctgggctaaaatc	128
PEMT	24	intron4 + 12730	tgggaccagtgccgaccca C/T ggcccaaggacctgggtttc	129
PEMT	25	intron4 + 13240	gggctccaggcacacagcgg T/C ccagttacacctgtcgttt	130
PEMT	26	intron4 + 13494	tccgtggaactcagagatgg T/C acctccctgcagggtgggc	131
PEMT	27	intron4 + 13817	aactctccctgctgctgag A/G cagatcttgagcctcggcc	132

Table 1

JP2000-399443

Designation of Gene	No.	Location	Sequence	SEQ ID NO
PEMT	28	intron4 + 14773	ccgccctgtgttcacatgcc C/T ctatgcctctcactgcctgg	133
PEMT	29	intron4 + 14951	gtcctgaggccctcccacc G/A gaggcctgggtgccctcaca	134
PEMT	30	intron4 + 16896	gctgtactgtcttggagac T/C ggtcttggcggcctggg	135
PEMT	31	intron4 + 19439	ccaggagcctctgaggcagc G/A ggggcttctcaaccacacac	136
PEMT	32	intron4 + 19559	atttgtcagcatgtcacgt C/T cttttcataatgaagcaagg	137
PEMT	33	intron4 + 20051	acagcactgcgggagccacg A/G catctgcagacgcattgat	138
PEMT	34	intron4 + 20816	tggactctctggcgtccatc C/T agccacttcagtcgacgtg	139
PEMT	35	intron4 + 21196	ggctggctgggcccctgggat C/G atcgtgacaggctttagtg	140
PEMT	36	intron4 + 21528	acaggtagggagccgggctc G/T gagggtggcggcggctgagc	141
PEMT	37	intron4 + 21596	ccgcttcccctgctctggc C/T gtagcagaaagtgtcccact	142
PEMT	38	intron4 + 22672	agcctcccactgccttggg C/T tagggggagggggccgggtc	143
PEMT	39	intron4 + 22713	tctaaccgtgtctttttgt A/T ctgaaaacaaacaccttct	144
PEMT	40	intron4 + 23010	tgcggggcagcggggagga G/A ggcgagtggttcccccaagt	145
PEMT	41	intron4 + 23588	gtcagggcccttgcatccc C/T gcagccaagtcttggcggga	146
PEMT	42	intron4 + 23627	gacactgcctgagccagga C/T ggtgaggtgggacgccttcc	147
PEMT	43	intron4 + 23941	tgaagggttgggactctaca G/A agggagtggtgactcacggg	148
PEMT	44	intron4 + 24091	gacacctcttactgtcagc G/T ctgagacacgcccctgccct	149
PEMT	45	intron4 + 25348	caggccagtgtgaatcctac G/A tagagtgaagcatctcagc	150
PEMT	46	intron4 + 25603	taagcagttaacactgatgc G/A tgatgaaaattccaacagga	151
PEMT	47	intron4 + 31540	cctccaggtagccaggaacac T/C gtgaggagcatgcaacgtgc	152
PEMT	48	intron4 + 31637	gtgggtgggagccaggac G/A gtgagggtctcaagggtgtg	153
PEMT	49	intron4 + 31642	ctgggacgcccagacgggtga G/A gggcttcaagggtgtttgt	154
PEMT	50	intron4 + 35593	ggaggagctgaaggagctgg G/A gctcgggacagggtgttca	155
PEMT	51	intron4 + 35647	actttgagccaccacggcac C/A tgtccgtgcgtgaggagac	156
PEMT	52	intron4 + 35862	tcccagtggtgctctgtcc C/T cgtctcagccgagcactcag	157
PEMT	53	intron4 + 35882	ccgtctcagccgagcactca T/G cggccagggtggctggactc	158
PEMT	54	intron4 + 37141	ccacaggccggatgccttga T/C acttctcagctgcagggtc	159
PEMT	55	intron4 + 38862	tggagagaccacactcagaca C/G caaggacggcagccatgg	160
PEMT	56	intron4 + 38872	acctcagacagcaaggacgg G/T catgccatgggtcccggcag	161
PEMT	57	intron4 + 39140	atgtctcaaatctccctccc C/T gggaaatctaggcacaggtc	162
PEMT	58	intron4 + 39635	caggccaggagcaggtggg G/T cctcctcacaggagcagggc	163
PEMT	59	intron4 + 39713	actctgagcatgctggctcc C/T tcttcttccaggggcagca	164
PEMT	60	intron4 + 40436	cctgtgtgtctcggacccc G/A gaggcagacagaggagcct	165
PEMT	61	intron4 + 47485	acaatgactgttggagccct C/T gaggcagctgttcacatgg	166
PEMT	62	intron4 + 48131	actggggatcctgaatccc G/A cctcctgatgccagtggagc	167
PEMT	63	intron4 + 48558	cacagtgtgaactgttaggc C/G acagccacatcttgcggag	168
PEMT	64	intron4 + 48702	gagatggggcggcttcggga G/A gcaaaagcagggaaggcagaa	169
PEMT	65	intron4 + 50302	gcattgcatgggcagagggc T/C gttcccatctgagtgaggc	170
PEMT	66	intron4 + 54102	ggccgctgtctcctgcagcc A/T tgggctcctctggcagttct	171
PEMT	67	intron4 + 54220	cccaggagacagatcttccc G/A ccagacgtctctttctgcct	172
PEMT	68	intron4 + 54371	gcagataatgtgcagctggg G/A tgcattgtgttgtgtctccc	173
PEMT	69	exon5 + 79	tggcctgctactctctaagc G/C tcaccatcctgctcctgaac	174
PEMT	70	intron5 - 6796	ggagggaagtcagcttcttac A/C gatgtggtcctccagctttc	175
PEMT	71	intron5 - 6636	ttttctcctctcaccttttg T/C gttcagaggcagaggtgtgc	176
PEMT	72	intron5 - 6448	gttggccaggctctgacag G/A accctcgggaccagctcctg	177
PEMT	73	intron5 - 5218	ggagccctggctgaagaagc C/G ttacgaccaaggcctggagg	178
PEMT	74	intron5 - 4824	ggacaggccgggggttgagc G/A gctgcatgaaggaggagg	179
PEMT	75	intron5 - 4249	tcaccagagtgatttctcg C/A ggcaggtgcctgggtagcc	180
PEMT	76	intron5 - 4230	gaggcagggtgcctggggtag C/T cactggcggggtccatgag	181
PEMT	77	intron5 - 4182	ggagagtaagggtgggggg G/A cacttaggacaggggaagctg	182
PEMT	78	intron5 - 3369	ccagggtggggcgtgtgcct G/C tggcctggtgtgtggccag	183
PEMT	79	intron5 - 2625	cagggaagctgggcccctgaa C/T gagctgggcttttggccac	184
PEMT	80	intron5 - 1200	attattgtgagcatgggaag A/T gcacatttggtcacacatgt	185
PEMT	81	intron6 + 606	gccttgctagacgccacca A/G tgacctgatgatggcagca	186
PEMT	82	intron6 + 1229	tttgggtccagggaaggggac G/A gcagccaggagcgtctggat	187
PEMT	83	intron7 + 716	atggagatgtgtccccgg C/G gggtcagaggacctgcgctc	188
PEMT	84	intron7 + 1537	ctctgggggacgcataagcc G/A cctccagaggacatcagcca	189
PEMT	85	intron7 + 1718	ggccttccagggtgtcagc T/C ccccgcatgtaggacccca	190
PEMT	86	intron7 + 2695	ggctttgggggacctggac C/T catttctagaaaaacagcctt	191
PEMT	87	intron8 + 140	ccagggtcccaggctcagag C/T ggccatggtagcttacaatg	192
PEMT	88	3' flanking + 179	tacttagggggcgtcagggg C/T tcacctggccatggccatgg	193
PEMT	89	3' flanking + 394	gatgacactgtcattcctaa A/G tgaatggccttggctgacc	194
GSTM3	1	5' flanking - 144	ccaacgcccgcattagtgcg G/T cctgcgcacggccctgtgga	195
ALDH5	1	5' flanking - 2808	cgttgactgtaggactctc C/T ccacgtcccctaataccatc	196
ALDH5	2	5' flanking - 2575	gcagttcccgccgatagaga A/G ggtccggtccttcccgtgt	197
ALDH5	3	5' flanking - 2537	tgtgggtgaactgtaaaaaa C/T tgcctgtattcaggaggata	198

Table 1

JP2000-399443

Designation of Gene	No.	Location	Sequence	SEQ ID NO
ALDH5	4	5' flanking - 940	cttcaactaatctgggaaca C/T tacacitctgtttaattttca	199
ALDH5	5	5' flanking - 785	tgggaagctgaaaaggat G/T ctgagacctgtgttggggg	200
ALDH5	6	exon1 + 183	ccgacggtcaacctaccac T/C gggaggtcattgggcacgt	201
ALDH5	7	exon1 + 257	cgtgaaagcagccgggaag C/T ctccgctgggtcccat	202
ALDH5	8	exon1 + 320	gccccggcgtgctgaacc G/T cctggcagacctagtggagc	203
ALDH5	9	exon1 + 605	acttgccccggcactcgcca C/T agccaacactgtgttatga	204
ALDH5	10	3' flanking + 1527	aaagtgaactgtgaagccc G/A tagagaaaaactctgtttcc	205
TGM1	1	Exon2 + 179	tgccgaatgcggcagatga C/T gactggggacctgaacctc	206
TGM1	2	Intron9 - 611	acttaccactctgtctctc C/T tgccaggcctcttctgtca	207
TGM1	3	Intron9 - 272	ccgcacatctgtacctgcc C/G ccactctccagcagagcagc	208
TGM1	4	Intron10 + 54	tcagtcattgggttctctgt C/T ccaacttcaccgtgactga	209
TGM1	5	Intron10 - 51	aggaggccgggaggtcagcc A/G ccctcagacctctgtctca	210
TGM1	6	Intron12 - 47	gggagtccttgggggaagcc T/G catgtagggaagcagccctc	211
TGM1	7	Intron13 + 72	ggataaggacatcagaggtg G/A gcgctaagccagcagcagc	212
TGM1	8	Intron14 + 1671	atctcttaccacacccccca C/G catggtggggaggttctca	213
TGM1	9	Intron14 + 1691	ccatggtggggaggttctc G/A tctaaggatccgcagagc	214
TGM1	10	Intron14 - 1634	tccctgcctcctcctctcag G/A gagctcagaacaccttcaa	215
TGM1	11	Intron14 - 1459	ggaaacccctcagaaccagg T/C tccaagccaatgctttgcc	216
TGM1	12	Intron14 - 801	cagaatacaaaagtgggatg G/C gaggcaaggagtccttag	217
TGM1	13	Exon15 + 233	ctcaggttggaggttagccc T/C gtgccaggagcaatgggact	218
TGM1	14	Exon15 + 369	ggagtcagtccttcaacttga C/A tgggggaacagatgctaata	219
GGT1	1	intron1 + 85	ttatccagttaaggttgctcc G/A tcacctcttttctgtgtgg	220
GGT1	2	exon3 + 68	gacggccaggtccggtatgt G/T gtgggagctgtgtggggcac	221
NQ01	1	1 intron 1 80	aggaggttgttaggggttgg C/A ctgaattttgttcttgact	222
PIG3	1	5' flanking region -47	gggaaggaggaaaggaaaga G/A gggaggtgtgttctgctta	223
PIG3	2	intron 2 243	taacacccggacgccagcag A/C agtcccagcttcttagaatc	224
PIG3	3	3' flanking region 282	agcaggccccagccctgccc G/A ctactcacctgggccccacc	225
NQ02	1	5' flanking region -434	ttctgttgcaccacggacc C/G tcattctgtaaccgggatac	226
NQ02	2	5' flanking region -406	gtaaccgggataccagccag A/G gatggggagcgggagcgca	227
NQ02	3	5' untranslated region -102	tcctcgccgtctctactgggg A/C gtgcgctgttgcgaaggta	228
NQ02	4	intron 1 1919	tcactcaaatagagctgagt T/C agtcactcagctcttggacc	229
NQ02	5	intron 1 2004	acaaactcaatgccaccag C/G catatgatgtaaacatgtaa	230
NQ02	6	intron 1 3391	aaagcagagggtgtgacag C/T gccctgcccttaggctagg	231
NQ02	7	intron 1 3456	caaaggccctcatcctcaggg C/A ggccaactcttctgttttag	232
NQ02	8	intron 1 3595	actgccagcttttaggttca T/C tcttgaagtgttctgtgtg	233
NQ02	9	intron 1 3596	ctgccagcttttaggttcat T/C ctgtgaagtgttctgtgtg	234
NQ02	10	intron 1 3598	gccagcttttaggttcatc T/C tgaagtgttctgtgtgta	235
NQ02	11	intron 1 3651	ccctgcgctttgaaggatg A/G atgtgacctctccacattc	236
NQ02	12	intron 1 6036	tgggtgtggcggttcaactgat C/T cccagccttctgtcgtatc	237
NQ02	13	intron 2 14	atggcaggtaatgattcact A/G ttgtggagtaagactttttt	238
NQ02	14	intron 2 192	gccagctggaagtgtataaa C/T tatctggaattatcttgttt	239
NQ02	15	intron 2 635	caccctgtttagcacctagc A/C ccactcctggcctctgccca	240
NQ02	16	intron 2 685	agtagcacccctccccacc G/A gctgtgacaaaccaaagt	241
NQ02	17	exon 3 139	ctgatttgtatgccatgaac T/C ttgagccgagggccacagac	242
NQ02	18	intron 3 36	aatgctctattataaaaaac T/C atctttatgtttttacttt	243
NQ02	19	intron 3 728	aacgtgggcataaaccacca T/C ctagtgcacaaaagcaggtg	244
NQ02	20	intron 4 1577	tgctctgcacaccccttcc C/T gacaccagcccttctttac	245
NQ02	21	intron 4 1832	tcggccgggccagctggagcc C/T gcttctcctcgcacccac	246
NQ02	22	intron 4 2583	tggtgttacgcacagctcct C/T gtccccctcctgcctgccca	247
NQ02	23	exon 5 330	ctgtactggttcagcgtgcc A/G gccatcctgaagggtggat	248
NQ02	24	exon 5 405	atcccaggattctacgattc C/T ggtttgtccaggtatgtgc	249
NQ02	25	intron 5 21	gtatgtgctcttggataagg A/T tcactatggatagttggagg	250
NQ02	26	intron 5 253	atggcaaaacaggaggtggg T/C cagggtgcaggtagcggggg	251
NQ02	27	intron 6 2435	cccccttaaatcatttaac T/C gaatggtatgtaacaggtgt	252
SULT1A1	1	5' flanking region -1597	gcagagtaagggaactcact C/G aagaagagggaacgtgggggt	253
SULT1A1	2	5' flanking region -1491	gagggttatattcatgaaga G/T tccaggaaaaggtaagatt	254
SULT1A1	3	5' flanking region -1376	cgttttcatagttactgat C/T atacaatgagatcctagggtg	255
SULT1A1	4	5' flanking region -1375	ggtttcatatgttactgatc A/G tacaatgagatcctagggtga	256
SULT1A1	5	5' flanking region -1370	catatgttactgatcataca A/G tgagatcctagggtgaacct	257
SULT1A1	6	exon 1B -65	aaccttgcaattccccacaca G/A caccacaatcagccactgc	258
SULT1A1	7	intron 1B 442	gagccacctgcctaggcct G/A tgcttttgcgtgactcatcag	259
SULT1A1	8	exon 1A -197	gctgggggtcccagcaggaa A/G tggtagacaaaaggcgctg	260
SULT1A1	9	exon 1A -159	ctggctggcaggagacagc A/C cagggaaggtcctagagcttc	261
SULT1A1	10	exon 1A -95	gagaccttcacacacctga T/C atctggcccttgcccagca	262
SULT1A1	11	intron 1A 60	ctggttttcagccccagccc C/T gccactgactggtttgtga	263
SULT1A1	12	intron 1A 69	agccccagccccgcaactga C/G tggctttgtgagtgccggga	264

Table 1

JP2000-399443

Designation of Gene	No.	Location	Sequence	SEQ ID NO
SULT1A1	13	intron 1A 174	tgtgatggtgtaaggggaac G/A ggccttgctctgccccctga	265
SULT1A1	14	intron 6 11	catgaaggaggtagaccac C/G tgtgaagcttccctccatgt	266
SULT1A1	15	intron 6 17	ggaggtagaccacctgtga A/T gcttccctccatgtgacacc	267
SULT1A1	16	intron 6 35	gaagcttccctccatgtgac A/T cctggggggccggcacctcac	268
SULT1A1	17	intron 6 71	ctcacaggagaccaccagg T/C caccagccccctcccttgg	269
SULT1A1	18	intron 6 108	ttggcagccccacagcagg C/A cgggattccccatcctgcct	270
SULT1A1	19	intron 6 111	gcagccccacagcaggccc G/A gattccccatcctgccttct	271
SULT1A1	20	intron 6 270	ctccctgccaaagggtgtgc C/T acccaggggccacagtcattg	272
SULT1A1	21	intron 6 488	ttttacttttctgaatcag C/T aatccgagcctccactgagg	273
SULT1A1	22	intron 6 509	aatccgagcctccactgagg A/G gccctctgctgctcagaacc	274
SULT1A1	23	exon 7 600	ccctctgctgctcagaacc C/G aaaagggagattcaaaagat	275
SULT1A1	24	exon 7 645	gagtttggcagcactccct G/A ccagaggagaccgtggactt	276
SULT1A1	25	exon 8 902	gctgtgagggggctcctgg G/A gtcactgcagggggagtgtg	277
SULT1A2	1	5' flanking region -547	tgttctttcttgggtctatg G/C atccatgctctgtccacc	278
SULT1A2	2	5' flanking region -425	tgtgggttgactggggcag G/A acccctggcaccttcaagac	279
SULT1A2	3	5' flanking region -358	cttccaggcctgctctatc C/T cagctttctcttcttgcct	280
SULT1A2	4	5' flanking region -355	tccaggcctgctctatcca G/T ctttctcttcttgcctggg	281
SULT1A2	5	5' untranslated region -28	actgcccggcagggggcac A/G agggcagggttcccaagagct	282
SULT1A2	6	intron 1A 85	ctgactggcctgtgagtg G/A ggcaagtcactcagcctccc	283
SULT1A2	7	exon 2 24	gagctgatccaggcactctc T/C cggccgacctggagtactg	284
SULT1A2	8	intron 2 34	gccaccacacctctcccagg T/C ggcagtcaccaccttggcca	285
SULT1A2	9	intron 5 77	cagcaacctgtgtcggcac T/C cctgcccgcttctccagt	286
SULT1A2	10	intron 6 684	actgggggtcccaggggtcga G/C gagctggctctatgggtttt	287
SULT1A2	11	3' untranslated region 895	gctctgagctgtgaggggg T/C tcttggagtcactgcagagg	288
SULT1A2	12	3' flanking region 98	cctcccgcctccagctctc A/T acttgcctgtttggagagg	289
SULT1A2	13	3' flanking region 817	ccactgactcggggcttgc C/A aggcgtgccaggcgtggcaaa	290
SULT1A2	14	3' flanking region 1006	cctctcccttgaggctgt T/C taccgcgttggggcgcat	291
SULT1A2	15	3' flanking region 1464	tcccgtagccaggcaagtt C/T ggtgaccagagagcagcccc	292
SULTX3	1	intron 1 332	cctgcttctccctttacctg G/T ctggctgtgtgacctggac	293
SULTX3	2	intron 1 1167	taggaatgctaaagcgtgc G/A ttggcttctgtggccactca	294
SULTX3	3	intron 1 2872	cattctcactgagtcagacg G/A aagcttctggcctggcg	295
SULTX3	4	intron 1 6242	cacccttggcttttaccagc A/G tggaaacattttacctgaat	296
SULTX3	5	intron 1 6601	gcgtgggcttctggaggag C/T gagaggagagtgaggcccc	297
SULTX3	6	intron 1 6768	agcttgaatggggcagact C/T tcttgggacctgttgacccc	298
SULTX3	7	intron 1 6905	agtactttgtttttatctcc C/T catctctacaaactttgccat	299
SULTX3	8	intron 1 7464	gccaggatcccttgagagac G/A acatgaacacagccaggagc	300
SULTX3	9	intron 1 7833	tgttctgggctgggcttggc G/A ggggcagctgtgtccaggc	301
SULTX3	10	intron 1 8189	caaaactggggcccttaatgc C/T gcacaccagagcctcctttc	302
SULTX3	11	intron 1 8316	ctctcacacaagggcgagc C/G tcttccccttgaggcagagc	303
SULTX3	12	intron 1 8617	agacagaggctggggccaag C/T cagggttccggagcttct	304
SULTX3	13	intron 1 8631	gccaaagccagggttggcga G/T cttcttggaactgtcaggcc	305
SULTX3	14	intron 1 9493	ttttctctttagagcttccc G/A tctgtctgtgtctcagggc	306
SULTX3	15	intron 1 10306	caggcggggagcctgaatgc C/T gcagtcgtgagggtggccag	307
SULTX3	16	intron 1 11987	tcataaaataatgatatcag T/C acaacttttggaaatttgag	308
SULTX3	17	intron 1 13085	ctctgtgcccgtgtttgaga C/A agggcatgccctagagctct	309
SULTX3	18	intron 1 13108	gccatgccctagagctctgg G/A gatttccacccagaaacagc	310
SULTX3	19	intron 2 700	gaaccatctgggagtcgttc C/T gtactgccgtgccgaggccc	311
SULTX3	20	intron 2 818	agccatagtagtagccagc G/A atcagcgctgggggggagc	312
SULTX3	21	intron 2 1677	actccacttcccctgaacc C/T accccttcttctctctctg	313
SULTX3	22	intron 4 4954	gcgtgccgaagcggggagg C/T tgggatggctcaagacgtga	314
SULTX3	23	intron 5 3632	ccagctgactccacaccag C/T ggtcagagaacattgtcttt	315
SULTX3	24	intron 5 3662	acattgtcttttaagggttc C/T gaagtgtgcaataaagaaa	316
SULTX3	25	intron 6 1874	tctgatctcagagagctgac A/G atggaaagaattctaaacga	317
SULTX3	26	intron 6 2133	agaccggtgcctgcagttta T/G cccacagctcagccctccct	318
SULTX3	27	intron 6 2524	ggaggggccaggcctgcctg T/C gatgccagagcagtgact	319
SULTX3	28	intron 6 2573	agatcatactcgtcctctggg A/G tgtttattaaacacctgcca	320
SULTX3	29	3' flanking region 12	gttcccggcgttgcgtcag C/G gtttctgttgggggtag	321
SULTX3	30	3' flanking region 445	tcacaaagcctgtcttctga T/G ttctgttggaaaggaggtcc	322
TPST1	1	5' flanking region -298	acccgccaccatgccagct A/C attttttttgtattttttt	323
TPST1	2	intron 1 3520	agaaaagcagattaatgtaa C/G agtgacgcttagacaacaag	324
TPST1	3	intron 1 3610	ggcagaaagagaatatagca A/G ctattaaacacaaataaatt	325
TPST1	4	intron 1 20828	tattgtgtccacctgttca A/G tgtgtcctgtgataagtgc	326
TPST1	5	intron 1 -6761	aatacaatacttattctgta T/C aattctagaggccccagaga	327
TPST1	6	intron 1 -544	tagaacaagtgaatatttta C/T gtcttagtgggttatggt	328
TPST1	7	intron 1 -526	tacgttcttagtgggttatg G/T ttggcagttttccccaaca	329
TPST1	8	intron 1 -234	tcaagacatttaataatgca C/T atgtttcagctaaccctttt	330



Table 1

JP2000-399443

Designation of Gene	No.	Location	Sequence	SEQ ID NO
TPST1	9	intron 1 -48	ttatagtgggtttaagcatg A/G ttctctaaaaaatttaataa	331
TPST1	10	intron 2 -18944	aaaacattagaaactgggaag G/A ttaaaaaatctttagtcttt	332
TPST1	11	intron 2 -18687	taatgtcacccctaataacat A/G ttctctaaaaaactagtacta	333
TPST1	12	intron 2 -18501	ttggaaggtaacttaatgta A/G gtgcctgaaaaacagggaata	334
TPST1	13	intron 2 -159	gaatgggatttcctcagc C/G ctgccactggctgctcttg	335
TPST1	14	intron 2 -19	acctgttgccctaaactcac G/A cctgctttgttttccaggt	336
TPST1	15	intron 3 158	tgctggggaagaaagatcag C/G gctcgggaactgttgatttt	337
TPST1	16	intron 3 3779	agcagggcacgtcacctcc C/T ggcacacccatgtttcacc	338
TPST1	17	intron 4 292	ttgttattttcattatgaac C/T atgaatatatttcagctgaaa	339
TPST1	18	3' untranslated region 1518	gttgtctgtacatgttctaa I/G gttttgtagaacacgtgtgc	340
TPST1	19	3' flanking region 264	acggctgcttgccctgcatta C/T cattttgtagtagaatttt	341
TPST2	1	intron 2 578	tcacctatcatctcactgc G/A aggatgccaggatcacctcc	342
TPST2	2	intron 2 789	cttaagccatcgtgcaggtc A/G ttgtctgtctctgtcactt	343
TPST2	3	intron 3 2009	cccaggctggaggttagtgg I/C gtgatctcggctcactgcaa	344
TPST2	4	intron 3 2017	ggagttagtgggtatgaat C/T ggctcactgcaacctccgcc	345
TPST2	5	intron 3 2035	ctcggctcactcgaacctcc G/A cctccgggttcaagcatt	346
TPST2	6	intron 4 104	aatgttcagctctcaattc C/T tggctatctgatttgcct	347
TPST2	7	intron 4 379	taaataaataaactatttgg C/T cctttctgtcttataaggt	348
TPST2	8	intron 4 588	tactgcagcctgatacttct C/T ggcttaagccatctctcac	349
TPST2	9	intron 4 626	cacccaggctcctcagtag C/T taggaactgcagggtcacgcc	350
TPST2	10	intron 4 718	cccaggctggtctagaactc G/C tggccgtaagggtgcccct	351
TPST2	11	intron 4 873	gttgatggccttatttatac G/A ttccattacagcttctagt	352
TPST2	12	intron 4 949	caaatatttgaaatgggac C/G caggcctgaggaagagcttt	353
TPST2	13	intron 4 1033	taagctcagcatttctgagc G/A tgtgctgatttttaggaata	354
TPST2	14	intron 4 1051	gcgtgtgctgatttttaggaa A/G taaacagtattatgattgaa	355
TPST2	15	intron 4 1356	gattcaacgtacataccagc C/T gacattgacagggtgaatggc	356
TPST2	16	intron 4 1707	gtctccttaaaagggtgctc G/T ctgccctggcttgcgccag	357
TPST2	17	intron 5 215	aagaccagcctgaccaaacc G/A gtgaaccctgtctacta	358
TPST2	18	intron 5 341	tgggaggcagaggtcgcagt G/A agctgagatcacgcccgttc	359
TPST2	19	intron 6 31	ggacttcaactgggggtccc G/A ctgcttctgggtggccccc	360
TPST2	20	intron 6 273	gtttgtctgacactggggac A/G gggcagggaagcaccactatg	361
TPST2	21	intron 6 693	aaagggaattttttgaactt G/C gtaattcaagatttaagat	362
TPST2	22	intron 6 1635	tcctgggtacagagttggcc I/G tgaacaaacatgagtccttc	363
TPST2	23	3' untranslated region 1147	cttccccactttcagatctc C/T gcaaatgaacttcattgccaa	364
SULT1A3	1	exon 8 843	cgcttcgatgcggactatgc G/A gagaagatggcaggctgcag	365
CST	1	intron 1b 6302	agagctccccagagaggaact A/G ttaggctgcatgatgatga	366
CST	2	intron 2a 1004	gagttagacccccatctctc C/T aaaatttttttaaaaagta	367
CST	3	intron 2a 1395	atgcctaagtttacagtagc I/C aggcaggaaaggcacaacca	368
CST	4	intron 1d 473	ccagagcctgaggttgggtc I/A ggggccctccatggctgcc	369
CST	5	intron 2b 726	ctatctctccagtgcccttc I/C gtccctgtctggaccctgct	370
CST	6	intron 2b 745	ctgtccctgtctggaccctg C/A tgggggcccacagagcaggc	371
CST	7	exon 3 85	tcactagtttcctgctgctg G/A tgtactcctatgccgtgcc	372
CST	8	intron 3 308	tcgtctgaggtcaggagttc G/A agaccagcctggccaacatg	373
CST	9	intron 3 853	ttttgtcctataaaatggca G/A ttctatgtggcccaagctga	374
CST	10	exon 4 198	gaggcagtgatccgggcca C/T ggctcggcggggagtgcca	375
SULT1C1	1	intron 3 2280	gcaaattttttgattttta G/T tacagttaggttttaccat	376
SULT1C1	2	intron 3 3742	gcagatctcactttctggca G/A attccctgaatttgcctccc	377
SULT1C1	3	intron 3 4453	ttcatagggcttttccctca C/T ttgttttgaattttgtata	378
SULT1C1	4	intron 3 5234	gaaaagagactagaggcagg A/G gagctttgcagttctctaa	379
SULT1C1	5	intron 3 6175	tggctggcagggaagtgagg G/C agtcctctcttctctgttc	380
SULT1C1	6	intron 4 205	acatgaaggcaggatccaga I/C tgaatgtttggagggaacta	381
SULT1C1	7	intron 4 408	ggctcacgcctgtaatccca G/C cactttgggagccgaggcg	382
SULT1C1	8	intron 4 429	cactttgggagccgaggcg G/C gtggatcacaaagtcaggag	383
SULT1C2	1	5' flanking region -110	tcctgttaactcacagagaa C/T ggaaggctggaacgggacc	384
SULT1C2	2	exon 1 15	acactaatggccttacacga C/G atggaggattttacatttga	385
SULT1C2	3	intron 1 297	gtagactgtttatttattc A/C ttcccaatctaggcccttat	386
SULT1C2	4	intron 1 363	gagtgtgtgactagaaagg I/G gatcctgagttctgatttgg	387
SULT1C2	5	intron 1 2300	gggtactatcagcagccac C/T acctcagggaaggatgacttc	388
SULT1C2	6	intron 2 455	aagacttggaaagcaataga I/G aaaaaaaaaatcgtagaat	389
SULT1C2	7	intron 4 55	caaaatctccaaacaccta G/A aaggaaagaatctttcttt	390
SULT1C2	8	intron 4 111	ctgccttctttaaagggaaca I/C tctcacttctcttcaggaa	391
SULT1C2	9	intron 5 1657	ctttgtgtttactttgtttt I/C acttgggtacaaaagtgtgt	392
SULT1C2	10	intron 5 2082	tctgctcctagagatggagg C/A gtcccacagccacagtatg	393
SULT1C2	11	intron 6 933	agctactgaacctctccac A/G taactgtatttcagggecag	394
ST1B2	1	intron1 80	acttgtccataaaatcatta C/T cattctaaataaagtttaata	395
ST1B2	2	intron 2 -352	aacatttaaatagtcattta I/C agcaatgcacagggtataata	396

Table 1

JP2000-399443

Designation of Gene	No.	Location	Sequence	SEQ ID NO
ST1B2	3	intron 2 -85	attacataatgctcaaaaat G/A tcttgaaaaactggttggca	397
ST1B2	4	intron 4 460	gtacttgacattaaaaata T/C ctgatgtttatataatcata	398
ST1B2	5	intron 4 470	ttaaaaaatatctgatgttt A/G tataatccataaatagcta	399
ST1B2	6	intron 4 518	tttaagattgtctcatatt C/G ttacttcccttgggtactaa	400
ST1B2	7	intron 4 616	aatgtttatgaaaatagact T/C ttatctggttttagtggcct	401
ST1B2	8	intron 5 58	ctgcatcatgctgtaaaagg G/A ttgatatttgccttccaact	402
ST1B2	9	exon 6 612	taatagaatccaaaggagga A/C atcaagaagatcattagatt	403
ST1B2	10	intron 6 582	aatacattacttccatttaa G/A tagtctgtttatttggcctt	404
ST1B2	11	intron 6 3130	agatgtaaaaaattattcaa A/T ttttaaaagcctgaaaaatt	405
ST1B2	12	3' untranslated region 907	tttaaaagtgtctaaatcaca C/A atctgaagaaataagagatt	406
ST1B2	13	3' flanking region 50	tcagatcccagttttgttcc T/G ttgattctgagtttccaat	407
ST1B2	14	3' flanking region 328	tttgaccaggagcactgtgt T/G ccactgctgtctaccgagtt	408
ST1B2	15	3' flanking region 446	gtagttcagattttggaat C/A ttttttctataatcataccta	409
CHST2	1	5' flanking region -260	agccggacagtcgcccgggc G/A gtgatccggggccgctccc	410
CHST2	2	5' flanking region -56	gcgctggggagccagcgccg C/T gccccctcggagtcgccc	411
CHST2	3	3' flanking region 218	aggagtgaaacacatctttg T/A attctaaaggcagaaaccaa	412
CHST2	4	3' flanking region 383	gcagagaccaatgttttgg G/C ctgaggctgtttcagaaaaa	413
CHST2	5	3' flanking region 952	tactgaacaattctgcagaa T/C gttatactatgagaagaaat	414
SULT2A1	1	intron 2 478	ggactgggtctctgtacacac T/C tctgttactgtgtgtaaat	415
SULT2A1	2	intron 3 382	caaaacccctttaaatttct G/A tttctatctgtctcagaact	416
SULT2A1	3	intron 3 409	tctgtctcagaactgattgc A/G tgactctaggatcgctatat	417
SULT2A1	4	intron 5 249	agctggaaattacaggcaca C/T gccaccacaccagctaatt	418
SULT2A1	5	intron 5 395	aggcatgagccagcgccccc G/A gccaatttatcagctttaat	419
SULT2A1	6	3' flanking region 33	ttccttgtttaaagttacca G/C gtttggccaggcacggtgt	420
SULT2A1	7	3' flanking region 46	gttaccagggttggccaggc A/G cgggtgttcatgcctgta	421
SULT2A1	8	3' flanking region 199	ttagccaggcgcatggctc A/G tctctgtaatcccagcactt	422
SULT2B1	1	intron 2 4162	ttctccctctctcaccat C/T gcacacagggtgatctacat	423
SULT2B1	2	intron 3 879	gagggcatccagctctgggg G/A ctggacctgggggtttgtg	424
SULT2B1	3	intron 4 3882	ttccacgctccttcttggc C/T gaggctccctccctcgctga	425
SULT2B1	4	intron 5 1780	cctgcagaagggggtccctt C/T catgtccaagcagtaatggc	426
SULT2B1	5	intron 5 1814	taatggctgcagcatggagc G/A ttgtggggcattgagacag	427
SULT2B1	6	exon 6 789	ccctcttctccagggtctg C/T ggcgactggaagaaccactt	428
CHST4	1	5' flanking region -1092	atgaagccttgtgccatctc G/A ctatgtctgcccagcacctg	429
CHST4	2	5' flanking region -941	ctgccagagagaagacaggaa G/A ggaggagagccacacaatt	430
CHST4	3	intron 1 -150	caggaaatgatttggagaag G/T actgtgtccattgttggcac	431
CHST5	1	intron 1 -144	ggcctcttaggtttcagcca A/C gacaggtgactcttagcacc	432
CHST5	2	intron 2 17	caacgtaaagagccttctca T/A tctccagctcctttgttct	433
CHST5	3	intron 2 139	aatcccagcactttggagg C/A ggagatgtgaggatggatca	434
CHST5	4	intron 3 1829	gactgtatgtctctattca T/C ataggaacaaataattcatg	435
CHST5	5	intron 3 2037	aaatgaacaaacacaca C/G tgcagagaagcaacaaaag	436
CHST5	6	intron 3 2134	aagcagctaaattgtgttcc G/A tacagggtcaattaggcagg	437
CHST5	7	intron 3 2528	atgttaaagtctccctgggt G/A cagtatgtcagcatcctgt	438
CHST5	8	intron 3 2674	gcacttatcctagaaaggcc A/G tttctgaagactcagcagga	439
CHST5	9	intron 3 7039	ctggctcccgcggccacc C/T gggaccgcagccacgtctga	440
CHST5	10	intron 3 7211	gtagccccaggacaccccca T/G cctcaacatcccattctggg	441
CHST5	11	intron 3 7294	ggagcttccagtgccctgggt T/C accccgactcttctccat	442
CHST5	12	intron 4 108	gcagggtcctgcaactctga G/A ggggcaatcacagggtggag	443
CHST5	13	intron 4 402	agcactggaaaaagtacagt T/C gcactttagcggagggtgg	444
CHST5	14	intron 4 547	ctcctgtccccgcatggagg C/G gaaggagcagaggtgagatc	445
CHST5	15	intron 4 1142	gccccagggtctcatagctcc C/G cattggcagtgctgggattt	446
CHST5	16	intron 5 1187	cactggggcagtaattggggc A/G tgggatggcatgaggggcc	447
HNK-1st	1	intron 1 139	gtgttttggcacttgaaga C/T ctccctagtctcggggagta	448
HNK-1st	2	intron 1 1020	acctgagcagaaaaattctct T/C ctctcgtgaaatgaaattg	449
HNK-1st	3	intron 1 1091	aagaatttgtaaacatcaca G/A gcaacttgagttatattcg	450
HNK-1st	4	intron 1 1971	ctataactatttcaaacata C/T gaaacaggcataattggatt	451
HNK-1st	5	intron 1 2096	atttagaatattcattacc A/C agaaatccaaatataacctg	452
HNK-1st	6	5' untranslated region -91	ctatccagtgacaaggagaa C/A caagaacctcagttcagggg	453
HNK-1st	7	intron 2 -530	agtggcgaggcgagagac G/A tcaagtgttattcctttgct	454
HNK-1st	8	intron 2 -466	gctacatctgtcagccagt C/T agaattttaaacacagccag	455
HNK-1st	9	intron 2 -92	acggaaatatttgtgctgat A/T ctactgactgaaatcacct	456
HNK-1st	10	intron 3 152	catggcctccgttccctcat G/A ttacagaggtgtgaggggag	457
HNK-1st	11	intron 3 312	cacagtggccttatgccttg C/T agcaggcgccctcaggct	458
HNK-1st	12	intron 3 1948	tcctttgatgtatcaagttt T/C gtctgaattttttcagtt	459
HNK-1st	13	intron 3 2140	ttacacctggagaggagcac C/T gcagcggtccttaatactgc	460
HNK-1st	14	exon 4 187	agaagcacattcctgaggaa C/T tgaaggtgggcacagccagg	461
HNK-1st	15	intron 4 581	cctgatcattccctagctgg G/A atgagggtgcaactctggaa	462

Table 1

JP2000-399443

Designation of Gene	No.	Location	Sequence	SEQ ID NO
HNK-1st	16	intron 4 615	tctggaaggcctctcacttc G/C taacccccattctggaatcta	463
HNK-1st	17	intron 5 7	gattgttctctaaatgggtgt G/A tgggtctactgaatgtccac	464
HNK-1st	18	intron 5 123	acotgaaggagctgttgccc G/T tccagacaggccctgtttttg	465
HNK-1st	19	intron 5 721	ataattatgggctctgctta I/C gaaatttagcttcagacagg	466
HNK-1st	20	intron 5 867	tgctgcccacagagctgggtg G/A tcactcctggccactgtttg	467
HNK-1st	21	exon 6 444	ccaggagcattttcttccat I/C gaggagatccccgaaacgt	468
HNK-1st	22	intron 6 94	ctgagttctgtactttggcag A/G ttgatcggaggaccacagag	469
HNK-1st	23	intron 6 247	catgaaggtagacatcatttt G/A ttaatagaaattagcaggca	470
HNK-1st	24	exon 7 696	agggggaacccggacagagac C/G cgggggatccagtttgaaga	471
HNK-1st	25	exon 7 870	gagaccctggaggacgatgc C/T ccatacatcttaaaaggggc	472
HNK-1st	26	3' untranslated region 1110	tcaaatatctttatttagacc T/C ggggctaaccagggtgaagat	473
HNK-1st	27	3' untranslated region 1178	ccacaccctcgtttgaggga C/T gcccggggtctccacaggc	474
HNK-1st	28	3' untranslated region 1393	ggaagcatcacacagcgtta G/A gagccgtttccttcagggtg	475
HNK-1st	29	3' untranslated region 1452	tgaggttctcctggctagt G/A ggggtgcttcaccatcact	476
HNK-1st	30	3' untranslated region 1540	gcaagggggctgctgaaatc G/C cagagacttttgcagcatca	477
HNK-1st	31	3' untranslated region 1696	ggatgtgtgtgtgtccagg G/A tccatctttccagaatccat	478
HNK-1st	32	3' untranslated region 1829	aggggaggcitttttacct G/A agaaggggagtgtctttgag	479
HNK-1st	33	3' untranslated region 2211	tccagcagtgccggttctctg G/T caacaaggtaggccttggtg	480
HNK-1st	34	3' untranslated region 2212	ccagcagtgccggttctctg C/T aacaaggtaggccttggtg	481
HNK-1st	35	3' flanking region 1016	cacacgaaggtgtgcacatca C/T ggcctgcagggcacccagg	482
HNK-1st	36	3' flanking region 1152	gcattgtgtgtcatctgga A/C tctccagaagcagggaacag	483
HNK-1st	37	3' flanking region 1291	gccgagaccctcagcaggat A/G gtgcagttacagggctgagc	484
STE	1	5' flanking region -605	caggtttctctaaataataat C/T gaaaggtgagtgtgtttac	485
STE	2	5' flanking region -536	taaaattttcaggctctgctt A/G agagtttaaggcaaaagatt	486
STE	3	5' flanking region -231	ccttcttcccaaccctga C/T ggcagacttgggaattttaa	487
STE	4	5' untranslated region -64	tgcagcttaagatctgctt G/A gtatttgaagagataaaac	488
STE	5	intron 1 69	aaatatagaaatgaaattat G/A tattacaaagctcttaaaaa	489
STE	6	intron 1 311	caatgagaaaaataaagcaag C/G aggttagaaggaggtagaat	490
STE	7	intron 1 655	tctaagaaagtagggactat G/A agaaccctatgtatctata	491
STE	8	intron 1 671	ctatgagaacccctatgtat C/T tatatccaccatagtattct	492
STE	9	intron 1 772	aaaaggcaggttggaaagt G/A aggggggagtagtcagaaaa	493
STE	10	intron 1 1715	taaccatcttgccttaacctt A/G tcatcttttagccaagtcat	494
STE	11	intron 1 1928	aaatgatacatattcaggaa A/G tcaaaaatctctgacttaga	495
STE	12	intron 1 1953	aaatctctgacttagatacc C/T ggcaataataatcaaatgta	496
STE	13	intron 1 2087	aatittgaaagaaattgaag I/G tctgtgtttttatttatca	497
STE	14	intron 1 2323	taggtatgtatggagggtccc G/C ttatatatactagttgtta	498
STE	15	intron 2 165	tctattccatgaccacaatt I/G ttacctgtaacttgaatagt	499
STE	16	intron 2 1707	cctaggaccacaatgagac A/G taatataccatcagtaaaat	500
STE	17	intron 3 850	gggtccattccctcaagaa I/G ttatactttgtgttacacac	501
STE	18	intron 4 1653	agtaacaggctagtagataa T/C ataaataactgaggccaacg	502
STE	19	intron 4 1899	tacatgaacttagagaatca A/G gtatgacacacacaccaaca	503
STE	20	intron 4 1930	cacaccaacaataaaattac A/G cagaatgataaaagaatttg	504
STE	21	intron 5 666	ttctgatcatgtagtaacaa T/C tataaagaaaaataaatgt	505
STE	22	intron 5 982	aggcaaaagcagaacctttt A/C ctacacacacattatattat	506
STE	23	intron 7 369	agattttattcctctctctt T/C ttgagttgaagaaataagtt	507
STE	24	intron 7 447	cacctttcaagggttaagtgg C/A aaaaaatagaaattcaata	508
STE	25	intron 7 672	aatcttgccttttgaacctt A/T ctgtcagtgagagtcaggga	509
STE	26	intron 7 856	gtttacagaggacttaaaac A/G gttgtcttgccttgcaaacgg	510
STE	27	3' flanking region 218	cagcctcccaagtagctagg A/G ctacagacatgtgcaacct	511
ADH1	1	5' flanking region -55	atcatgtgtggaactggaat C/T ggggtttattcaagcaaaaa	512
ADH1	2	intron 1 268	acatttgcggtaaaagcgata A/G ttatttccaagctaatcatg	513
ADH1	3	intron 3 442	aaatggaggctacatggcta C/A ggctgaatgagcatgacctt	514
ADH1	4	intron 6 56	tacaacttggaggatgcatt I/G aggcctgcagaatatatgttt	515
ADH1	5	intron 8 74	gtctagcagaaaatgaaaag G/A tggaggatgagaaaaatta	516
ADH2	1	intron 2 340	ctattttttaaagcgtgcat T/C ctacataagacttaaatat	517
ADH2	2	intron 3 91	aaggcaatgagagacgaaag I/G gcttgcaaggtcaccgcg	518
ADH2	3	intron 3 205	atgtattgtacccttcaacc A/G ttatgtaccagatcttact	519
ADH2	4	intron 7 108	acaattgacaaggcaagatt I/C tgaatacaaatcaaaaataa	520
ADH3	1	5' flanking region -254	tgagagaaggagaagcaggaa C/G ttgagagaggaggaagagag	521
ADH3	2	intron 2 355	tatgcattctctatattat A/G caagacaaaaattttaggat	522
ADH3	3	intron 3 32	acactcagggaacatgcctt G/A gtccacatcacaaagattag	523
ADH3	4	intron 4 6	ctgcttgaaaaatgagtaag C/T ttctgatgctttcttgcac	524
ADH3	5	exon 5 453	agcaccttctcccatcac A/G gtgtggatgagaatgcagt	525
ADH3	6	exon 6 815	ttcgtttgaagtcacgtgc A/G gcttgacacatggtatgat	526
ADH6	1	intron 3 249	tgaactggagcttgaaagta C/A aaatgagacaaaaatttatg	527
ADH6	2	intron 6 1072	taacccctatactgtattgc A/G tcactttctaacaggcagct	528

Table 1

JP2000-399443

Designation of Gene	No.	Location	Sequence	SEQ ID NO
ADH6	3	exon 7 885	gtctgtgtgtgtgtgtgtgt G/A ttgcctgccagtggttcaact	529
ADH6	4	intron 7 1292	gttgagaacactgcctagt C/A ccgtctgtgtgtcctagaatt	530
ADH6	5	intron 7 1616	ctatcacagaataatccgca T/C agaactaagcagattacg	531
ADH7	1	5' flanking region -528	tgtccagacacagaaagttt T/C acttaactttctacacctaa	532
ADH7	2	intron 1 361	tcagtagcatgtgtgcact C/T gctgcagtagttcaatggga	533
ADH7	3	intron 3 183	aacctcaaccttttagaaggc A/G aaccttacgggttttataaa	534
ADH7	4	intron 4 76	tgaattgaattaattaatac G/A tgtatttgatgtatcaaaaca	535
ADH7	5	intron 6 615	tggcatagcgttaaagagact T/A ggaaaaatggaataaagcca	536
ADH7	6	intron 8 532	aagtctaaccatatacaciaa T/C ttagtatgccattgtactat	537
ADH7	7	intron 8 651	gctgtctattttttcaagta G/A gccacaaaatttcttatttt	538
ADH7	8	intron 8 760	catttttagatgaagaccaa T/G gttgtgaaagcaataaata	539
ADH7	9	intron 8 1207	tctccacatttggctagcc T/C acaggatcatcatattatga	540
ADH7	10	intron 8 1691	tcctctcatctcattgcccac G/A ctcatgtctttaattcagtc	541
ADH7	11	3' untranslated region 1364	attttacattttgttaaggcta T/C aattgtatcttttaagaaaa	542
ADH7	12	3' untranslated region 1498	gatatagtaaatgcattccc T/C agagtaaatattcacttaaca	543
ADH7	13	3' untranslated region 1584	aaacacttgggtatagttaa C/G ttgattatcattttgaaatc	544
ADH7	14	3' untranslated region 1818	aataataacatagagctaga A/G tcatattatcatacttatca	545
ADH7	15	3' flanking region 865	tacatcaaaagaaataaatc C/T aagaaggaataaacacattt	546
HEP27	1	5' flanking region -191	tcagcactctgtgtctagct A/T aaggtttgttaaatgcaccaa	547
HEP27	2	5' untranslated region -163	gaacccatcaattccgtaca C/A attttgtgactttgaagag	548
HEP27	3	intron 1 1941	aaatttaccctaaccagcct G/C actctctgccactttctgtt	549
HEP27	4	exon 3 289	ttgtgtgccagctggggaag G/A ctgaggaccgggagcagctg	550
HEP27	5	intron 4 1070	tgctcagttcacaggatca T/C gactctttttctcgaaactg	551
HEP27	6	3' flanking region 362	ggctttgtgtgtgtcatt A/G tctgaactgggctgctggg	552
LICAM	1	intron 1 + 767	tttgacttccctacattgggt G/A actgtgtgagtcactctgtt	553
LICAM	2	intron 1 + 862	gcattgggtcatgtgtatgt G/C tgagtggggctgaatgtaag	554
LICAM	3	intron 1 + 1332	cagggatgaaggatcaggagc C/T gctgagaggccacacagggtg	555
LICAM	4	intron 4 + 502	tttccctggggttttccctt T/C gcattccatccctccctgagc	556
LICAM	5	intron 18 + 147	agcgacgttatgaattccc C/A acacttcacatttctataat	557
LICAM	6	intron 24 + 221	ctccttagccccccagagg G/T cccaactttaagagcatact	558
AANAT	1	5' flanking -542	aggggtgcaggatgggtgt G/T agctggaggcaggggtag	559
AANAT	2	5' flanking -263	ccccccacataagagggtgg C/G ttgtccaagactccgaggga	560
AANAT	3	intron3 39	cgccagctccaggaggagcc T/A ctgaagacagaggctagcca	561
AANAT	4	exon4 150	cagccggcgtgtgcacggggc C/T gcgtcatgtgtcaggagacc	562
ARD1	1	intron1 + 317	ccgtcgggtctgtcggggccc C/G ctccctcggggctgggcagg	563
ARD1	2	intron6 + 322	gctcctcagcatctgtctac G/A ccagggaccacacacctctct	564
ARD1	3	intron6 + 1095	aagggtccatcctgagacaa A/C aagtccagtgtagctggccc	565
ARD1	4	intron6 + 1179	aggaggaagacctgtatccc A/G gggacacccctcctccactcc	566
ARD1	5	intron7 + 159	cctccaggctcctcaggagca C/T ggctcctcttaaaagccagc	567
ARD1	6	intron7 + 295	tgaccagccctgccaccga G/T gagccttgggcagaaacctg	568
ARD1	7	intron7 + 416	actaccatggaggccccac G/A acagagcgctgccccttgac	569
NAT1	1	3' UTR 215	aataataataataataata A/T aaatgtattttaagatggc	570
NAT2	1	exon2 867	cggtcccaaacctggtgatg G/A atcccttactatttgaata	571
NAT2	2	3' flank 521	ccatccatactttgccacaa G/A agaaggaaatgagctttat	572
NAT2	3	3' flank 573	gatttgaatcctgtggaca C/T ggggtgaattacttttataaa	573
NAT2	4	3' flank 918	attttctgtttgtaattcc A/G gtatcagggtatagtttaa	574
NAT2	5	3' flank 979	actatttctccctcttccgact C/T gtgatgactataataatctt	575
NAT2	6	3' flank 1958	tacctattgaagtaagccta C/T gtcatatccacctatttgtt	576
NAT2	7	3' flank 2034	ccactgattcccagagctag T/G tcattaaagaagacagtcct	577
NAT2	8	3' flank 2201	cagattactgtgaggctact G/A ttgtctcaccaatgcaaatg	578
NAT2	9	3' flank 2818	gggatatttgcctcttct C/G cccagtgcatgttggaaacc	579
NAT2	10	3' flank 3237	atatatattccaattaaaaa A/Δ caaaataaaatttccgaaact	580
NAT2	11	3' flank 3386	caacaaagagatttttttaa G/A ctttttaaaacaccagacag	581
NAT2	12	3' flank 3660	cagcactatttcgaatagca A/G agatgtggaatcaatctaaa	582
NAT2	13	3' flank 3973	agcagaaaaataataatg C/T gtactaggcttactacctgc	583
NAT2	14	3' flank 4029	caaaacaaacccccatgaca T/C gagtttatctatatacaaa	584
NAT2	15	3' flank 4118	ataagattaatatctgcata C/A aaatctttgtttacagcttg	585
NAT2	16	3' flank 4146	tgtttacagcttggttatata C/T tgaattatgtctgtctcccc	586
NAT2	17	3' flank 4279	ttaatctgataggattgggt G/C ctttataagaaaaagaaaag	587
NAT2	18	3' flank 4323	ttgtctctccccagtgag T/G taccagggaaggccatgtg	588
NAT2	19	3' flank 4446	tcaattggctttatctgcga T/C tctggaatcaggcaatactc	589
NAT2	20	3' flank 4462	gcgattctggaatcaggcaa T/C actccatttcataaaaacaga	590
GZMA	1	5' -flanking -462	cctcagcttgacttggcct A/G ctaattcttatataatccaa	591
GZMA	2	5' -flanking -172	agcctgcctgtgagcagtg G/C ccactatccaccattctcac	592
GZMA	3	intron1 1949	gacataagggtctctctatc A/T gcattgtatgtttgccttgt	593
GZMA	4	intron2 + 683	gactgcgtgaccagggtgaa C/T tagcctcagcatggaagggt	594

Table 1

JP2000-399443

Designation of Gene	No.	Location	Sequence	SEQ ID NO
GZMA	5	intron2 + 1250	gttgggtgtagtttatactag G/A ttatgaatgatagccttaat	595
GZMA	6	exon4 + 105	tgccaagttgcagggtggg C/G aggaactcacaatagtgcac	596
GZMA	7	intron4 + 696	atagagccttacctgaagaa A/G ggtgtgcagtatgcatggtt	597
GZMA	8	intron4 + 1141	ctgttcaggaggatccccg G/A ttccaacatggttccttatt	598
GZMB	1	5' flanking + 529	gcctccgtctcacaccaaca A/G gcagatttccccaccacggc	599
GZMB	2	intron3 + 141	gaggggaagattgtgcagccc C/T atcactgtgtcggggcccag	600
GZMB	3	3' flanking + 448	ttttcaggccctgtccctcc G/A atggggcagggttctccca	601
ESD	1	5'-flanking -333	gtcttgggacagaggagtgg G/A gggagttgaattaggccct	602
ESD	2	intron 1 603	gtcatttctgaggggtcat C/T agggaaatgggattggcgc	603
ESD	3	intron 1 717	tgtgtggtagaagcagcatt C/T taagcactacgtgaattaac	604
ESD	4	intron 1 1864	gctttcatcaggattgac G/C tagtgggatgtattaggaag	605
ESD	5	intron 1 2389	ttttgggaacacagtgttag G/A ttttaagagccagtggaata	606
ESD	6	intron 2 21	taaaactgttttattgttta T/C atgttactctgaacattgaa	607
ESD	7	intron 2 588	taaaatttagtatctctct G/A taagttcattattttaagata	608
ESD	8	intron 2 1498	tagaaaaatgtgtatcacac C/T gtaagtgttcagtaattgta	609
ESD	9	intron 3 92	cittatctagatatttagt C/A cctcattttacttttaact	610
ESD	10	intron 3 422	gtaaaagagattaaacacaca C/T gcacacatacatatacctat	611
ESD	11	intron 3 581	agaaaacctgagaaatgaca C/T aatttattttaagccatagt	612
ESD	12	intron 3 2270	gccagtaattacatgtagcc G/A tttacatcaaattagcta	613
ESD	13	intron 3 2951	taatgaagtaaatgtttca A/G cttccctaacaagaattgaa	614
ESD	14	intron 3 3001	aaatgtcagaaatttttgt G/A ccgtcagtcacatacaagaa	615
ESD	15	intron 3 3096	aaggagcatcacagaaactt G/C ccatgatggggcctttgtgg	616
ESD	16	intron 4 2611	tctaatagtccccagttata A/G tgggtcacatcttcagtcc	617
ESD	17	intron 5 390	tcttttttcatctctgttaa C/T atcaaccatacagttaaaca	618
ESD	18	intron 7 107	ttagtatttggaaactaaactt T/C tctagtgttgagaactttgg	619
ESD	19	intron 8 1090	aaattctaactaattaaagg G/T ttcaccccttagtaactaga	620
ESD	20	intron 8 1651	tataaagttgtgttaatga A/G tatatatgaataagaatatt	621
ESD	21	intron 8 2047	agaaggaaaagggccatttt G/C ttaagaatccctgagatatg	622
ESD	22	intron 9 -3490	atagaaggagaggtatact A/G cctccttaagtctcaggacc	623
ESD	23	intron 9 -2596	actaaggataaaaatattggc A/G tactcagtcacatttgaact	624
ESD	24	intron 9 -666	aggccttaatgatcatatttc T/C cctcacataaagatacaaca	625
ESD	25	intron 9 -660	taatgacatattttccctca A/C ataaagatacaacatgcttt	626
ESD	26	intron 10 799	tatggttaactgaagaaatg A/G cattaagtctcctaaagtat	627
DDOST	1	intron2 629	attctgttaagaagtcttta T/C attaagaaattgtgtctct	628
DDOST	2	intron2 3125	gagaatataggagcttctgc G/A tatgcctgaagtcagtcag	629
DDOST	3	intron2 3920	attactcattttaatgaataa A/G tggattactgagcactgtct	630
DDOST	4	intron3 189	actgctgtccaggggtccat C/T tgggctgagcccagctgga	631
DDOST	5	intron6 185	ctgtcctctgttccggagg C/T gggcagcttttcccttact	632
DDOST	6	exon8 37	aaactatgaactagctgtggc C/T cttcccgctgggtgtcaa	633
DDOST	7	intron9 37	tcctgccaagaatgctgcc A/Δ aaaaacggccccaggcctca	634
MGST1	1	5' flanking-6	tctggaccctgaacaggagg G/C gacatcgtgacaagcaaat	635
MGST1	2	intron1A+330	atcagcagcgatgttact C/G tggcggggtaaatcaggtag	636
MGST1	3	intron1C+1428	gtaaagggaaggcggttcc T/A caactgagaagtgaagattc	637
MGST1	4	repeat	attatttgcctacctcagg G/A tttttcgggtcaagcgagat	638
MGST1	5	intron1C+2914	ctcatcagggtgtgtcaga G/T ggcttgggtgtgccagct	639
MGST1	6	intron1C+4274	attgtaatatagattaaacaaag T/G ttatgaaagttagttacata	640
MGST1	7	intron1C+4276	tgtaatagattaaacaaagt T/G atgaaagttagttacataat	641
MGST1	8	intron1C+4306	gtgtacataatgtacatagt A/G tagttgaacacatagcaagc	642
MGST1	9	intron1C+4406	gatggctatattgaccaataa T/A gatacatataaatgtataga	643
MGST1	10	intron1C+4464	agaaagattgcagctgatag A/G tgtcaggctaataaggacac	644
MGST1	11	intron1C+4683	aatggcagaggactggaaat G/T tacattttaagctttaccct	645
MGST1	12	intron1C+4767	gccttctcttcagcacatt C/T ccaattatacttccaattcc	646
MGST1	13	repeat	atttcaatttttttttttgg G/A gggggagacagagtctcact	647
MGST1	14	repeat	aattacctcccaaggccctc A/T tatccagatactatcacat	648
MGST1	15	intron2+2379	ttctcaaatttcattatata C/G tattcttcaacccaaagttt	649
MGST1	16	intron2+2767	tttaactatagatgccttct T/G ctctcttgtgtttgattta	650
MGST1	17	repeat	tcactgcagcctcaacctct C/T gggtcagggtgatccctcaa	651
MGST1	18	repeat	aaaaaaattttagatatgg T/G tactccctatgttggccagg	652
MGST1	19	repeat	ctccctatgttggccaggct A/G atcttgaattcttgggctca	653
MGST1	20	intron3+1495	gtcagacaatggccttcagc G/A tcctctctttgcagaatatg	654
MGST1	21	intron3+2528	ttttggagacacttttcaga G/C agagcgttttcagcatcttc	655
MGST1	22	intron3+2567	tccttttccatttttaagtt A/Δ gacttttttttttccctct	656
MGST1	23	intron3+2731	atacacatatggaacaatta A/C ctaaaaacttaaggtaatat	657
MGST1	24	intron3+3288	gggtttatagtgtccccc C/Δ tccccgccccaaaagaccc	658
MGST1	25	intron3+4288	ccattctatttgcactgc G/A taacacaggcgtagaagtgg	659
MGST1	26	intron3+4378	aaatgtctgtccttttggca T/C gttgtgaaggagaaactaa	660

Table 1

JP2000-399443

Designation of Gene	No.	Location	Sequence	SEQ ID NO
MGST1	27	intron3+4429	attggaggtgacgatatctc T/C gtgatgctgggggagaaatc	661
MGST1	28	intron3+4817	attgctatagaagagagtaa C/T gtaaagcagaaatagttttc	662
MGST1	29	intron3+6077	tttgaattagtgtctttta T/C agttatcttttccacagag	663
MGST1	30	exon4+304 (3' UTR)	aagaattctgtacttccaat T/G tataatgaatactttcttag	664
MGST1	31	3' flanking+1581	tctgtgtgcatgaacatgca C/T gcgtgcacgcgcacacacac	665
MGST1	32	3' flanking+1729	tatgtggagcaatttgaata A/T agtatattctaagccattaa	666
MGST1	33	3' flanking+3407	ggatcactgctaaagatccc G/A gagtcaactccatgtcccagt	667
MGST1	34	intron18+36	ggagaaggggaccgcatgca G/A agggggcaggcaggaggagg	668
MGST1	35	3' flanking+25	gggtaaaccatttttgaata T/C tagcattgccaatatcctgt	669
MGST1	36	exon4+266 (3' UTR)	aaagaaaatcatacaactca G/A catccagttggctttttaag	670
SULT1A2	1	intron 4 1728	tcagcttctccttttgccaa A/Δ ccaagagatgagctggcctg	671
SULTX3	1	intron 1 6415	tgacctctccctgttagtgt G/Δ ggggcagctctttccagtgt	672
SULTX3	2	intron 5 2457	gcccttaaagggaagttcat C/Δ cttctctgccttccaggctc	673
PIG3	1	5' untranslated region-93	tccgcgaggatcacgcggcc (CCTGY) x cagacaatatgttagccgtg	674

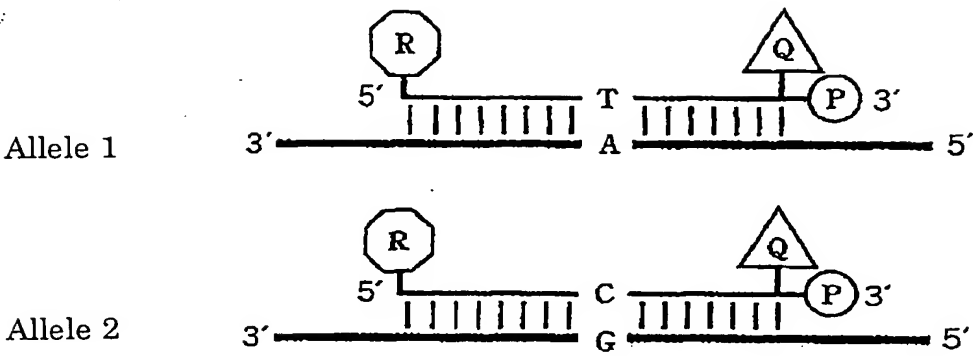
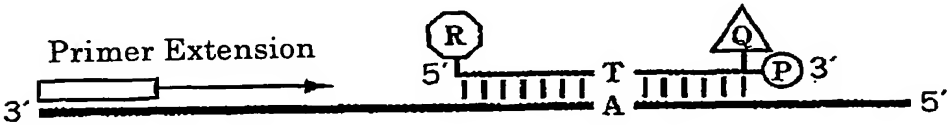


Fig. 2

a. Hybridization



b. PCR Reaction



c. 5' Nuclease Activity

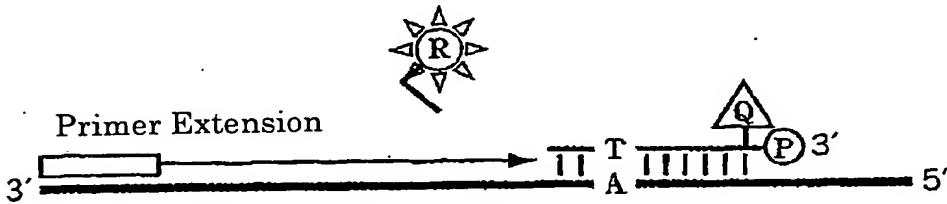


Fig. 3

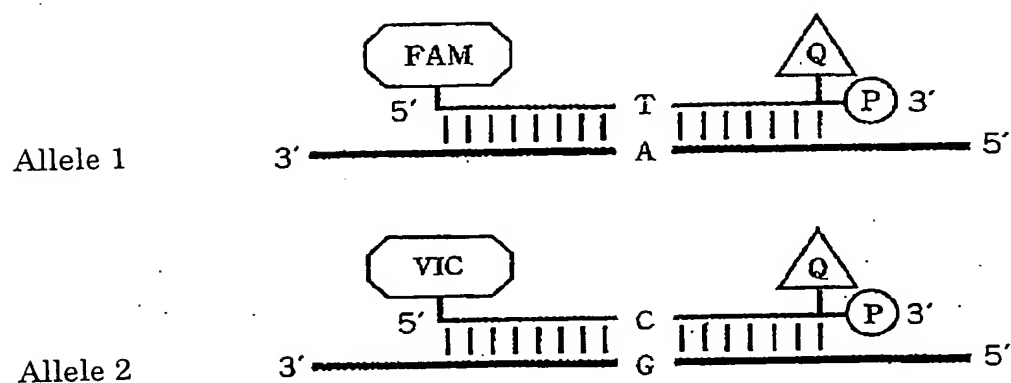
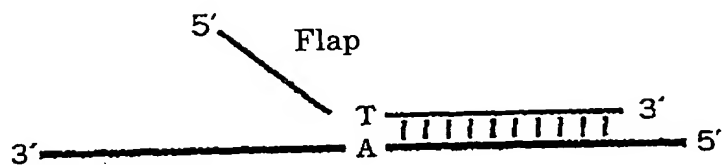


Fig. 4

a. Allele Probe



b. Invader Probe



c. 5' Nuclease Activity

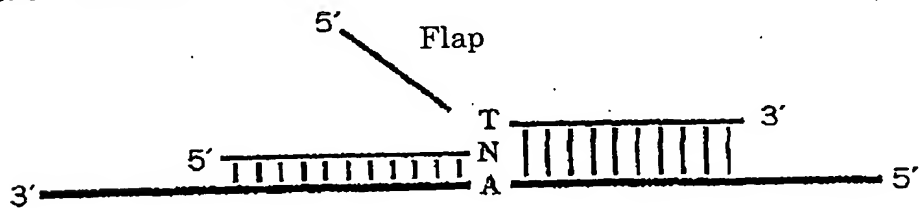




Fig. 5

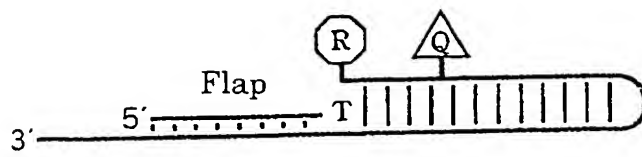
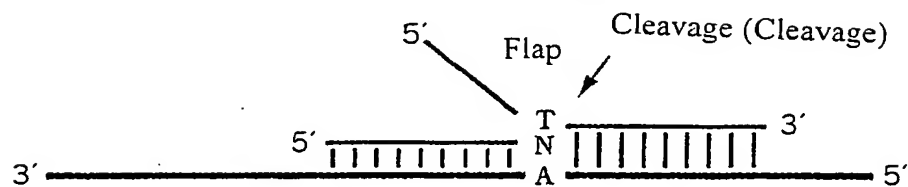
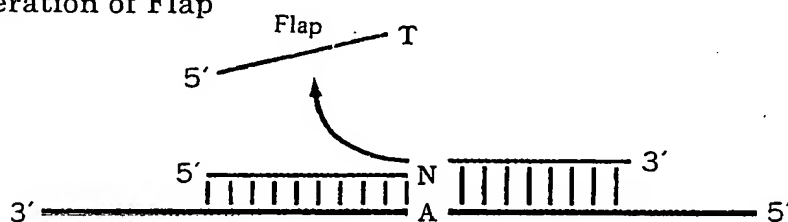


Fig. 6

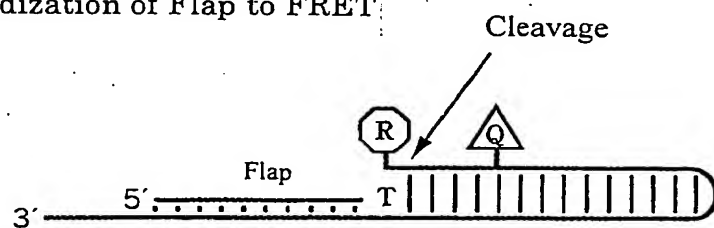
a. Cleavage of Allele Probe by Cleavage



b. Liberation of Flap



c. Hybridization of Flap to FRET



d. Liberation of Fluorescent Dye

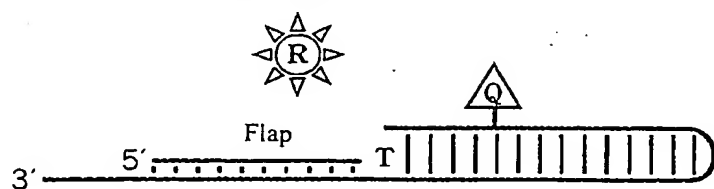


Fig. 7

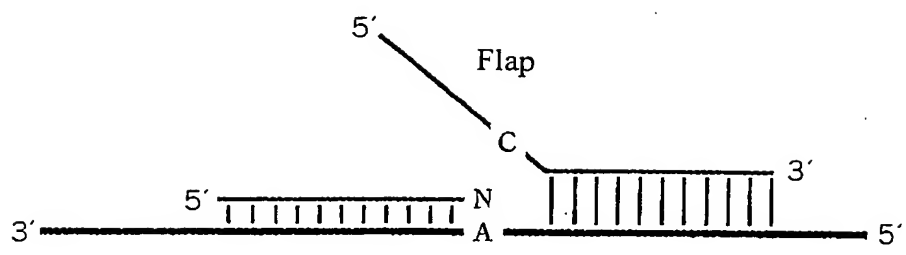


Fig. 8

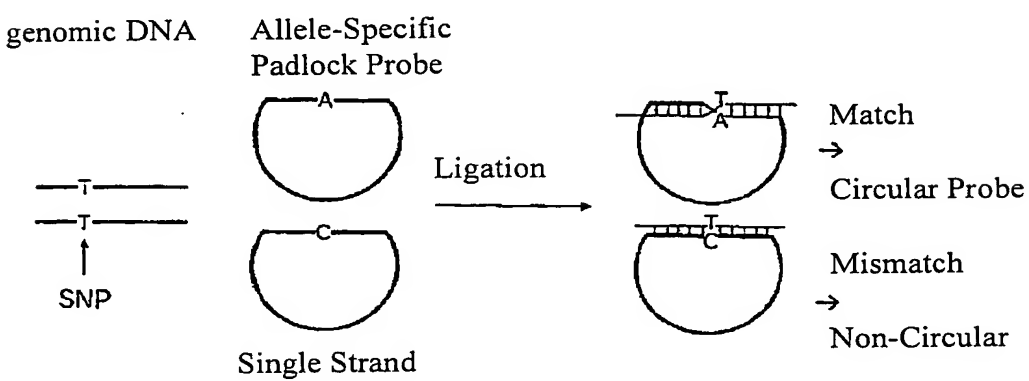


Fig. 9

*ATP binding cassette, sub-family B, member 2 (ABCB2)*

ACCESSION X66401

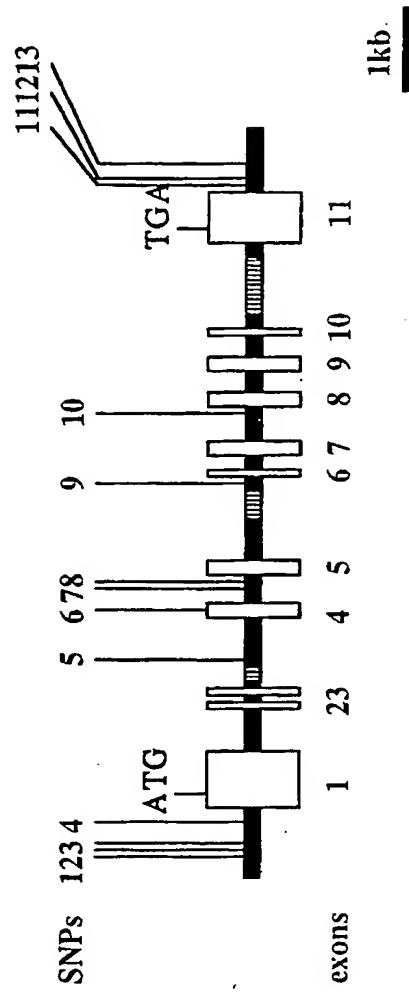
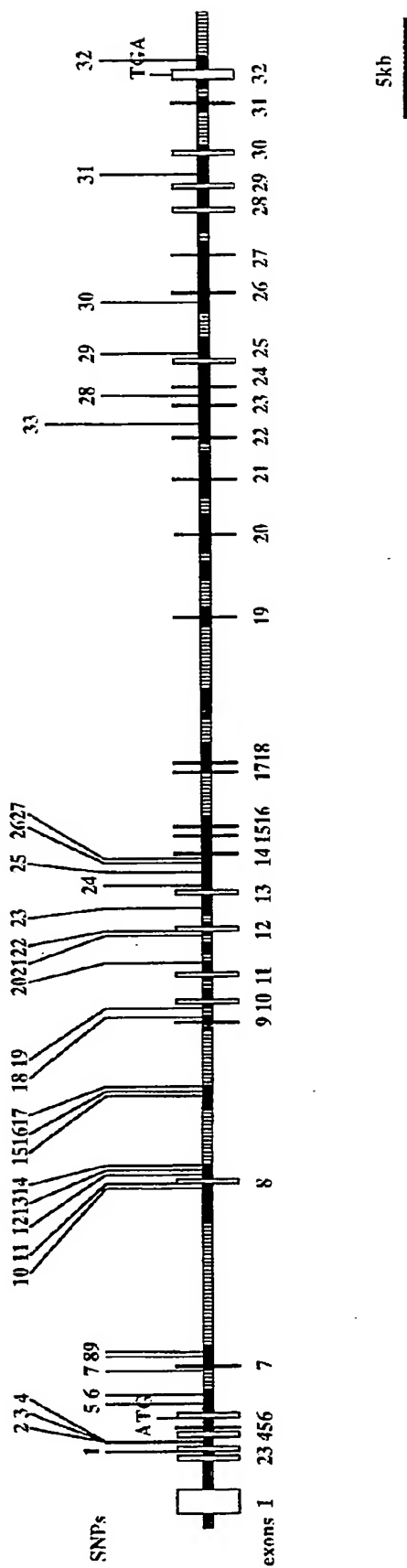


Fig. 10

*ATP-binding cassette, sub-family B, member 4 (ABCB4)*

ACCESSION AC079591  
AC079303  
AC005045



*Epoxide hydrolase 1, microsomal (EPHX1)*

ACCESSION AC058782

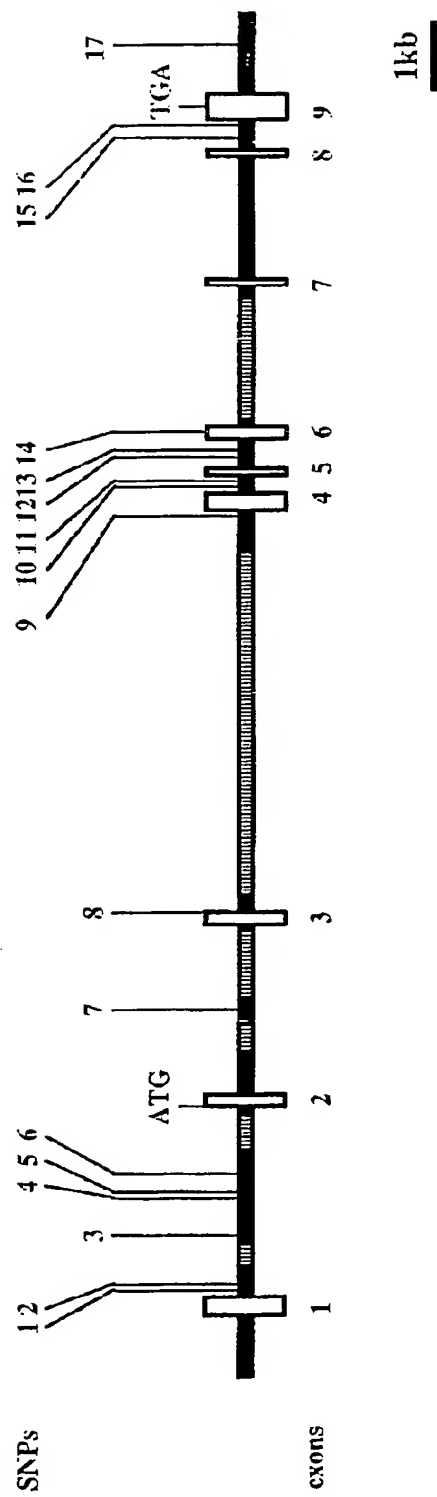


Fig. 11

Fig. 12

*Lipoxide hydrolase, cytoplasmic (EPHX2)*

ACCESSION AC010856

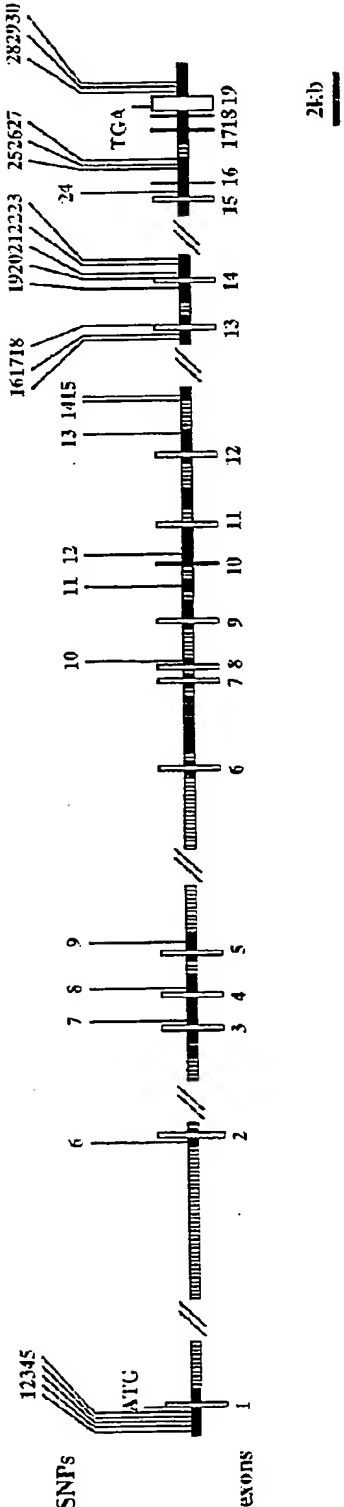


Fig. 13

*Guanidinoacetate N-methyltransferase (GAMT)*

ACCESSION NT\_000879

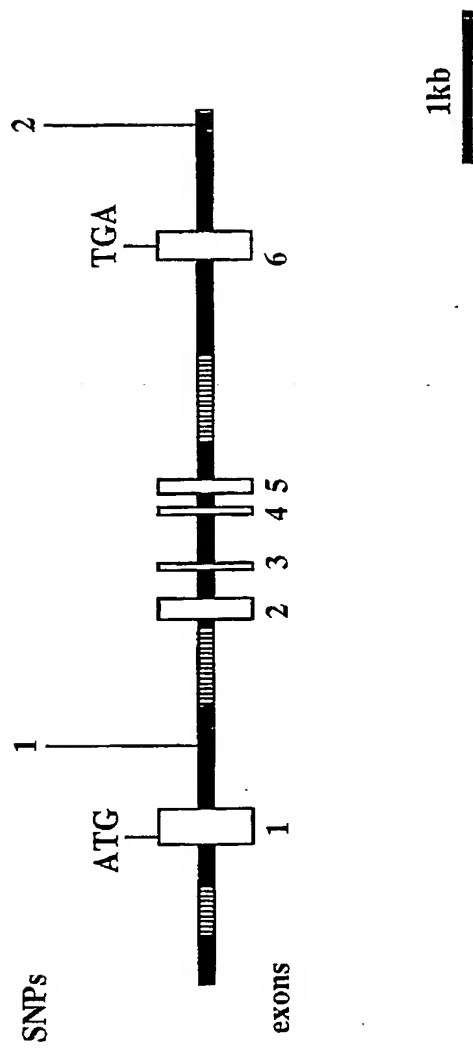
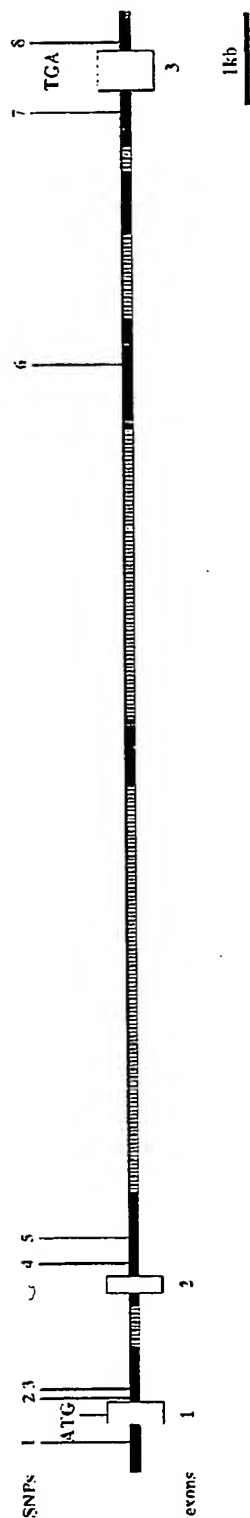




Fig. 14

*Nicotinamide N-methyltransferase (NNMT)*

ACCESSION AC019290



*Phenylethanolamine N-methyltransferase ( PNMT )*

ACCESSION AC040933

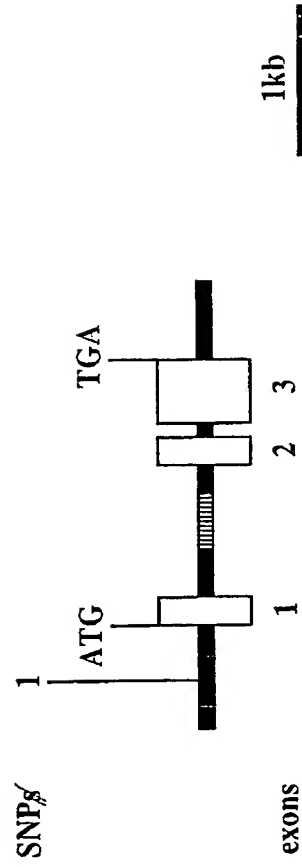


Fig. 16

*Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase (PEMT)*

ACCESSION AC020558

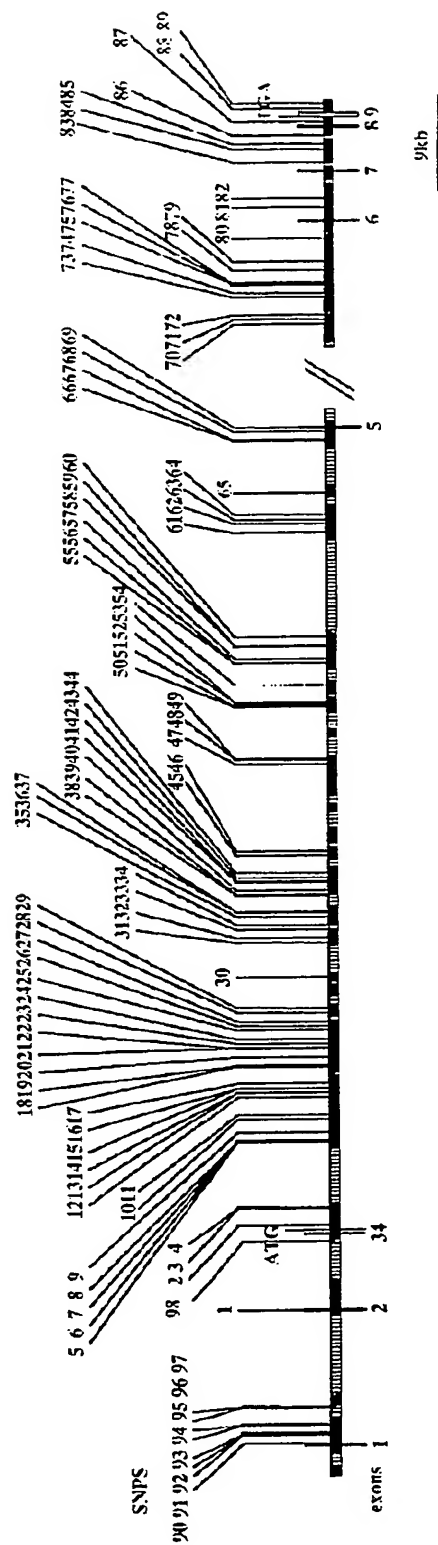


Fig. 17

*Glutathione S-transferase 3 (GSTM3)*

ACCESSION AF043105

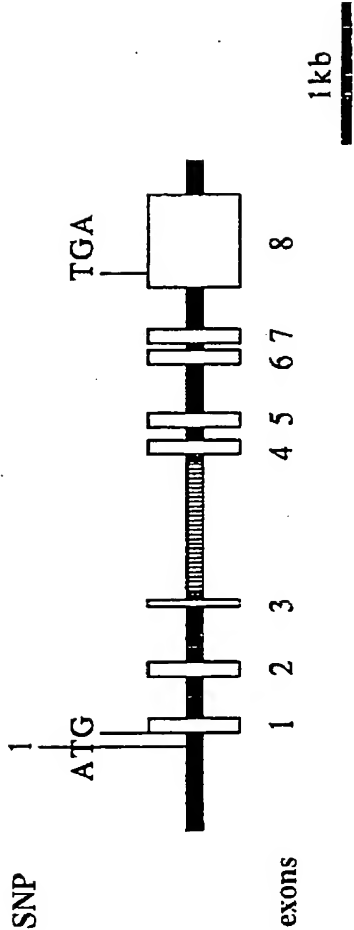


Fig. 18

*Aldehyde dehydrogenase 5 (ALDH5)*

ACCESSION AL135785

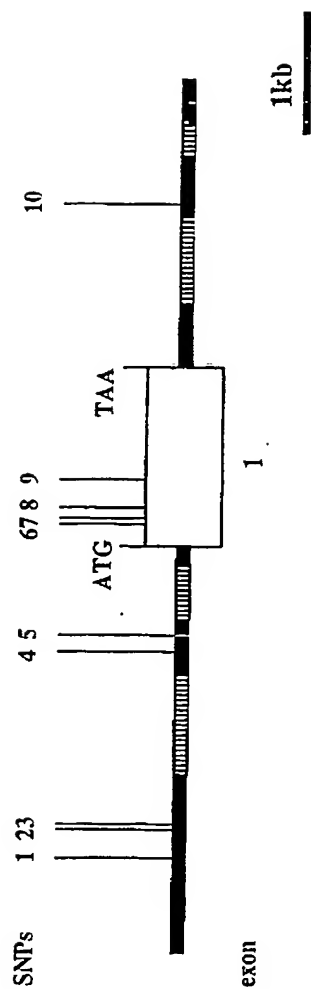


Fig. 19

*Transglutaminase 1 (TGMI)*

ACCESSION M98447

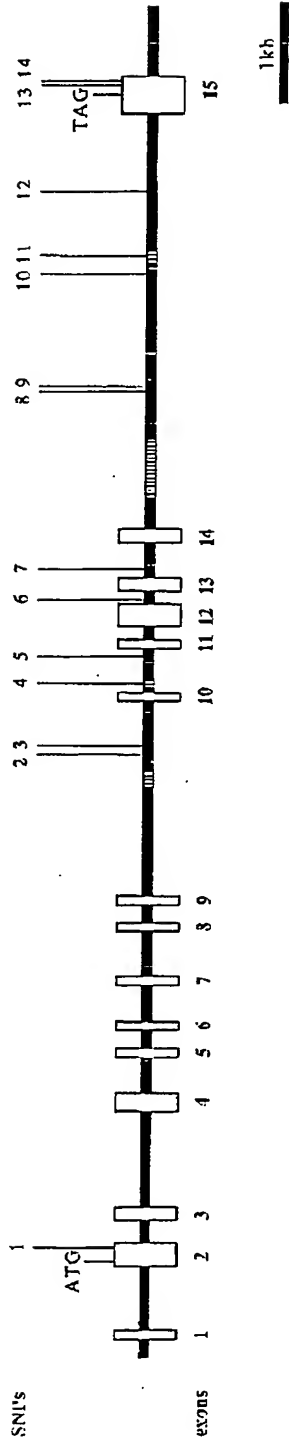


Fig. 20

*Gamma- glutamyltransferase 1 ( GGT1 )*

ACCESSION D87002

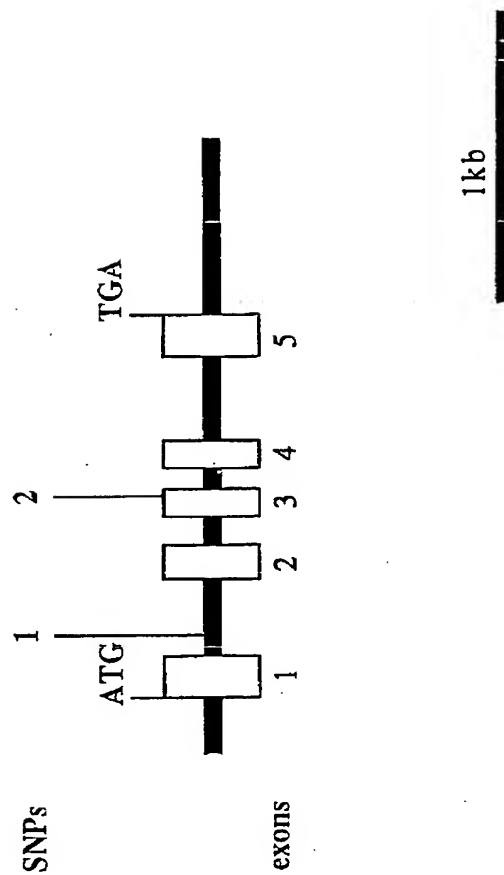


Fig. 21

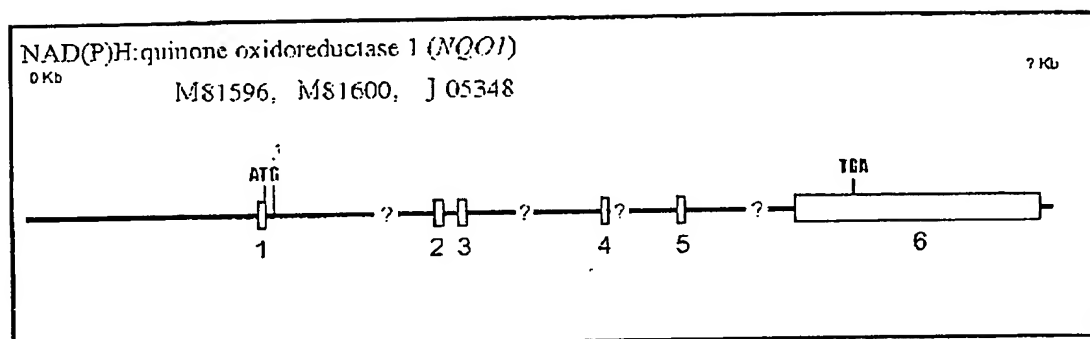


Fig. 22

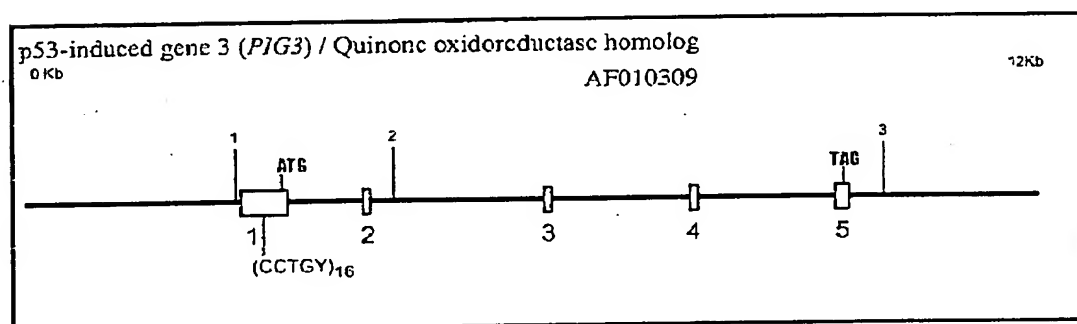


Fig. 23

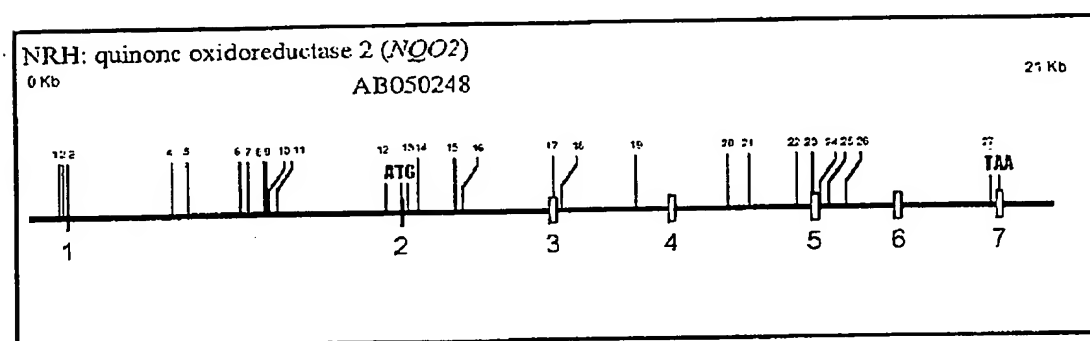




Fig. 24

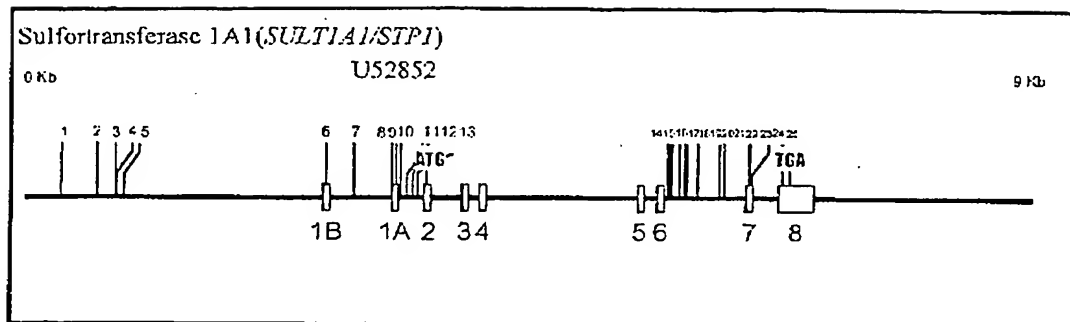


Fig. 25

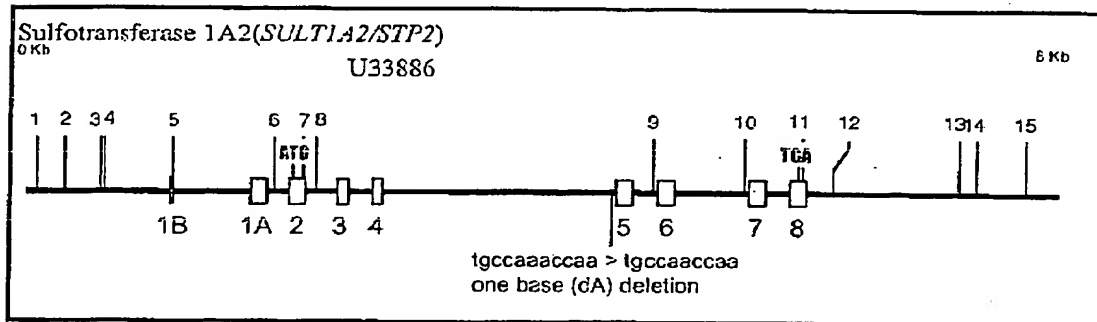


Fig. 26

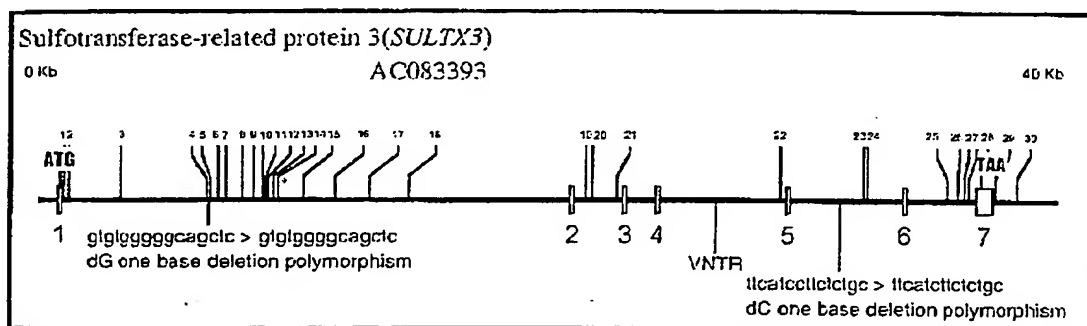


Fig. 27

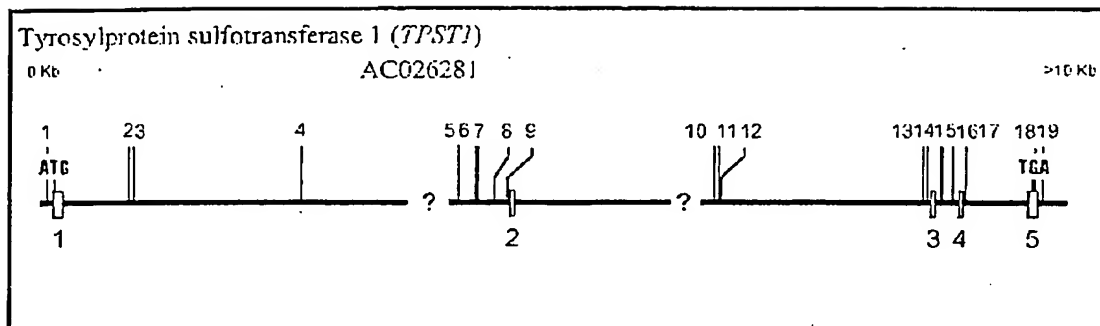


Fig. 28

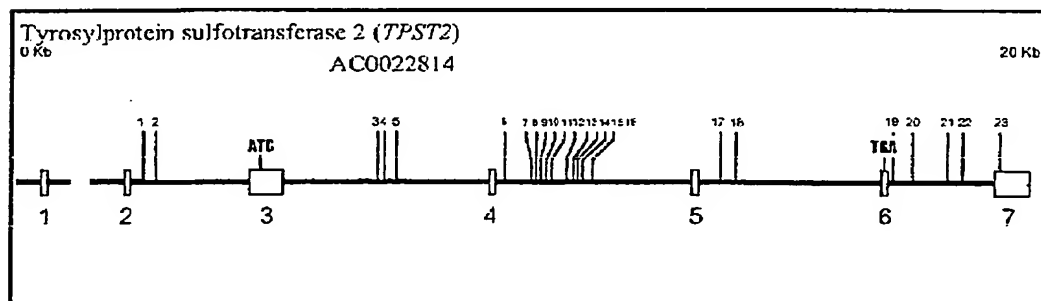


Fig. 29

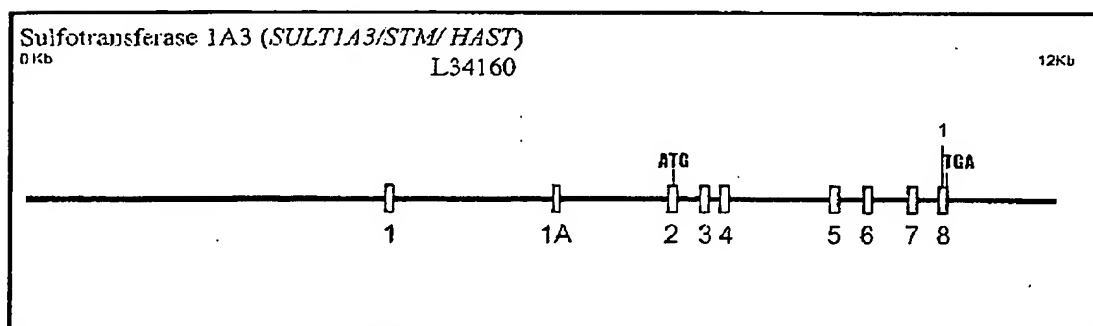


Fig. 30

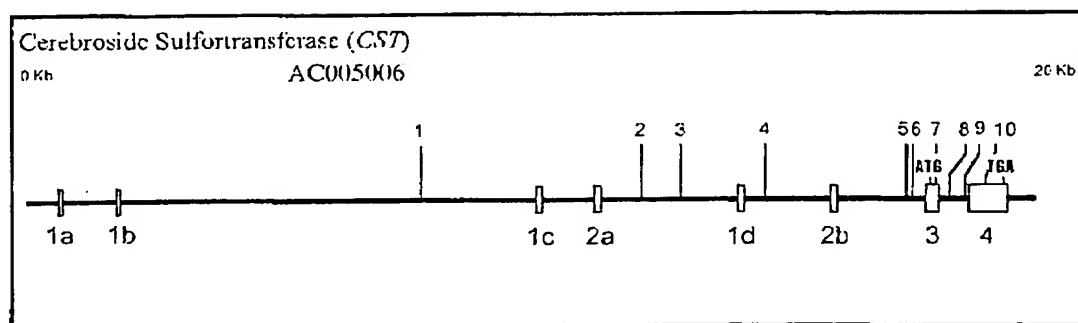


Fig. 31

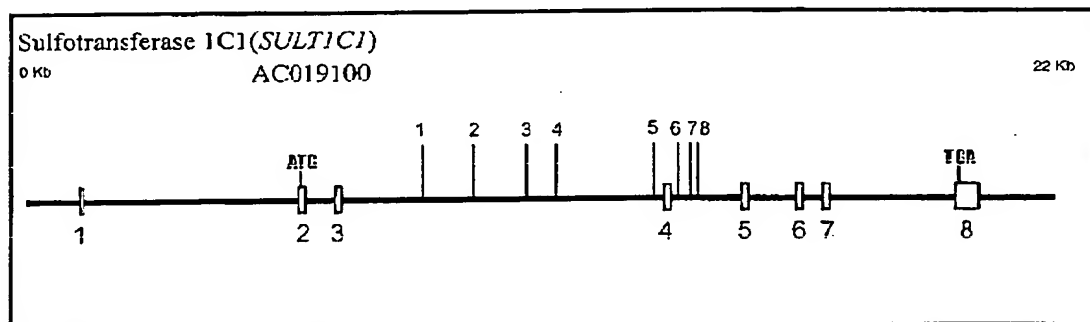


Fig. 32

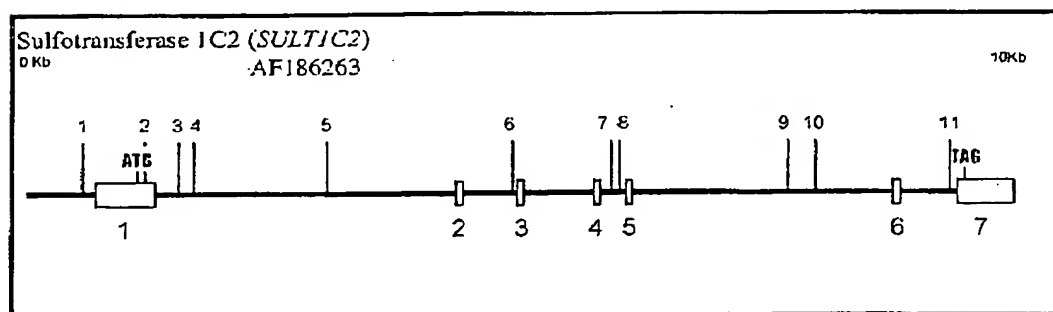


Fig. 33

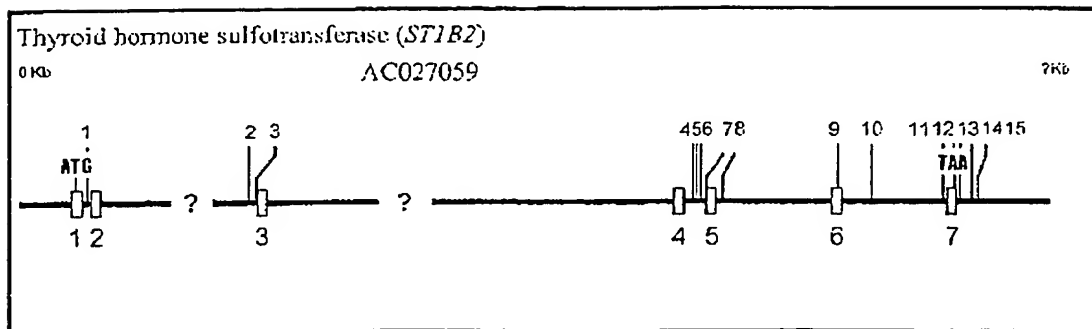


Fig. 34

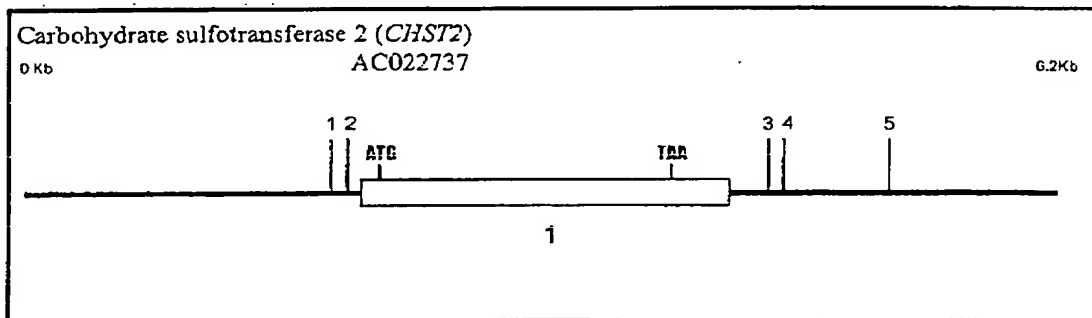


Fig. 35

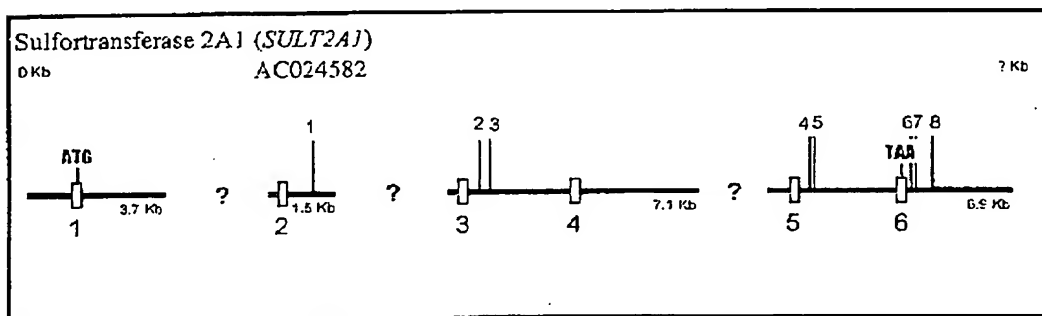


Fig. 36

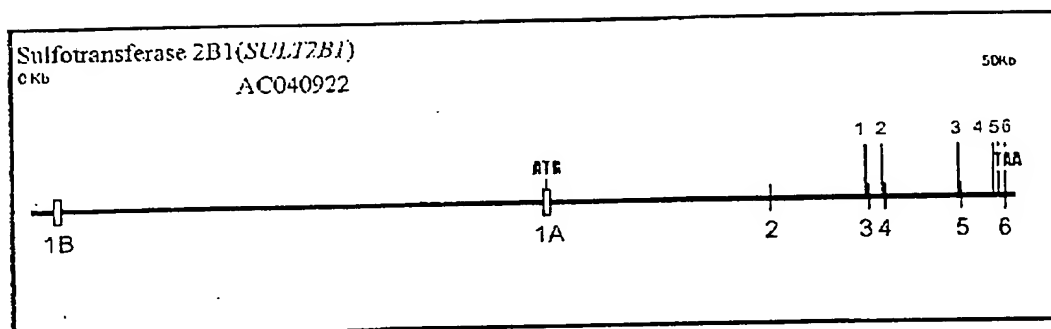


Fig. 37

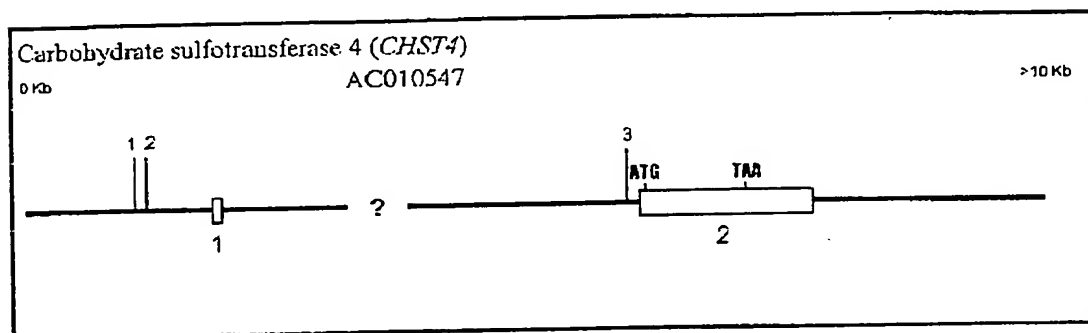


Fig. 38

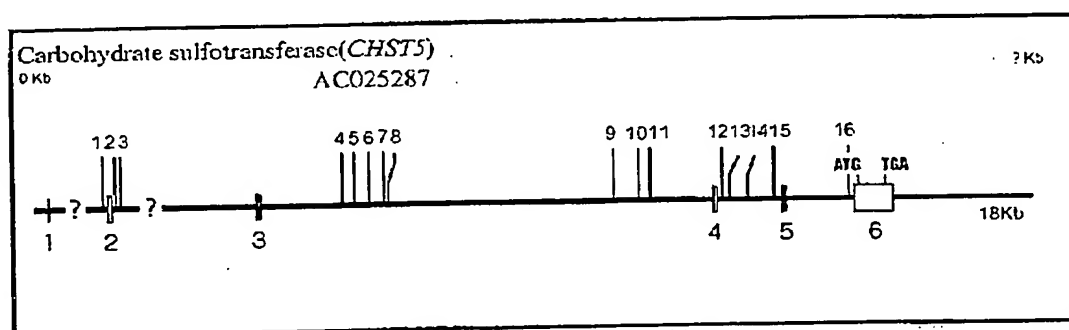


Fig. 39

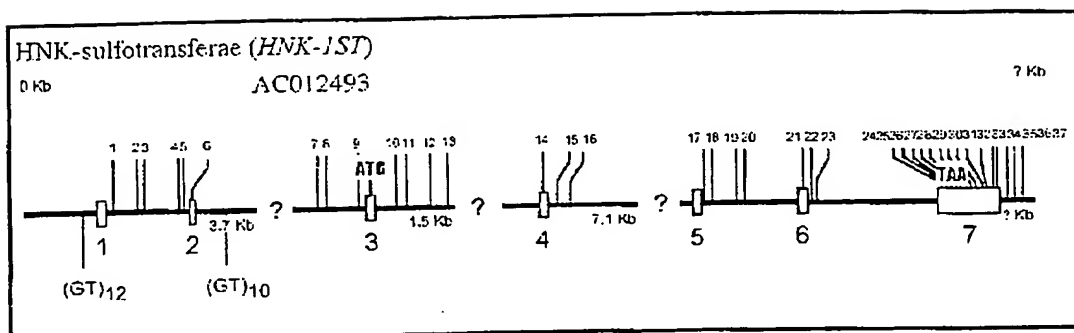


Fig. 40

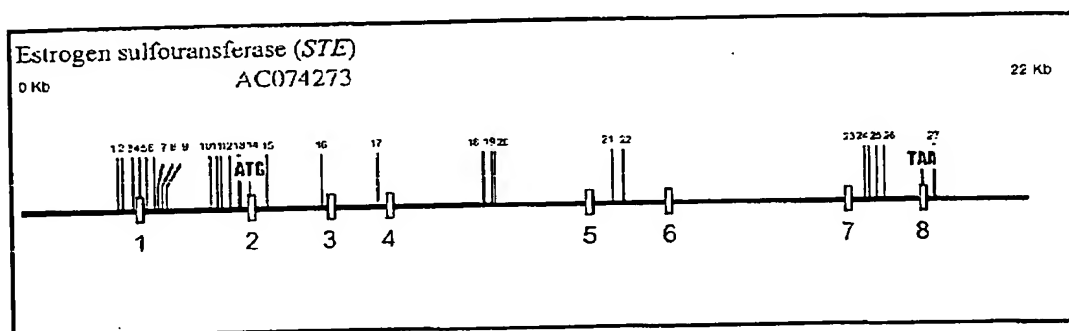


Fig. 41

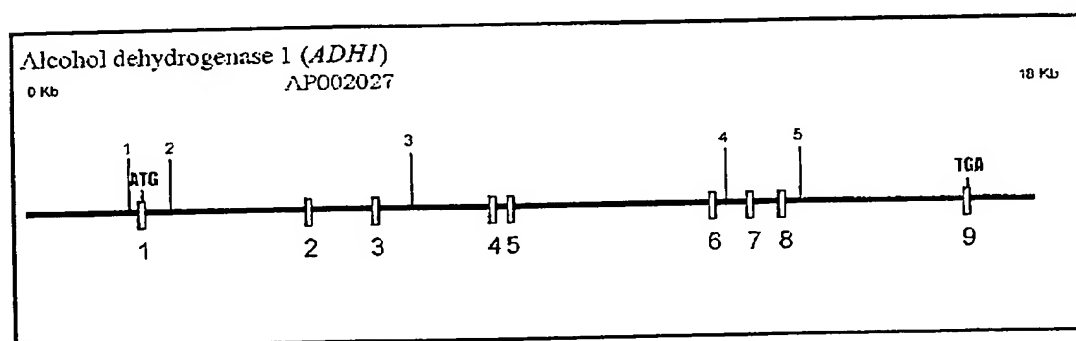


Fig. 42

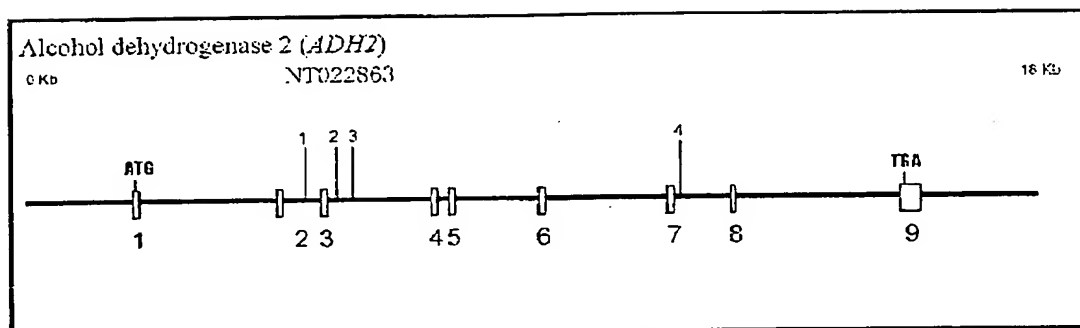


Fig. 43

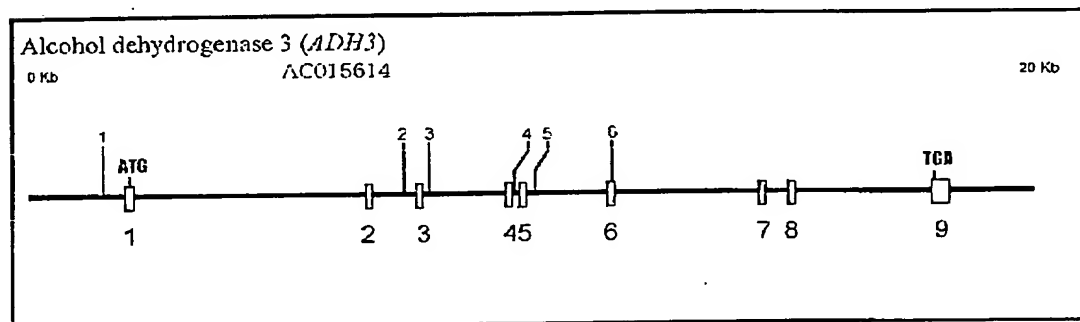
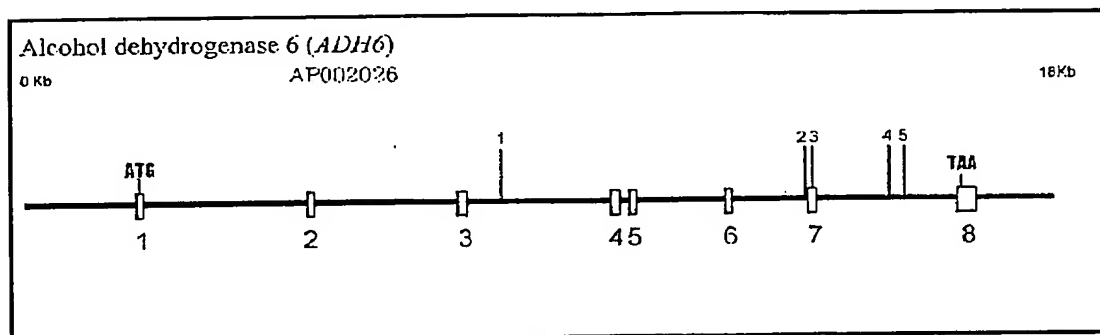


Fig. 44



—

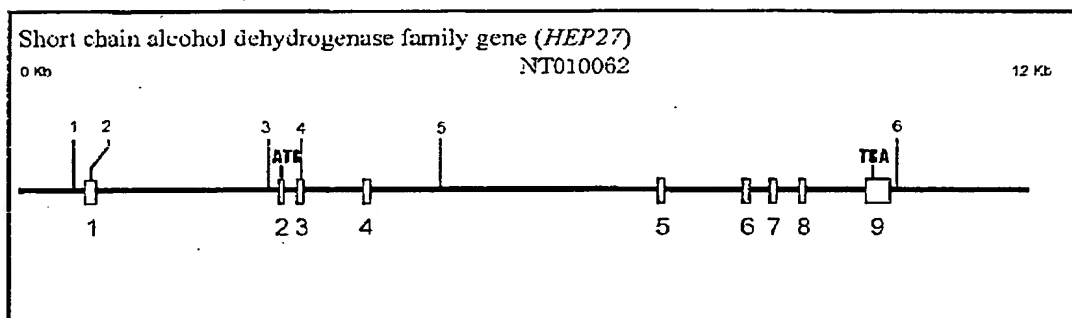
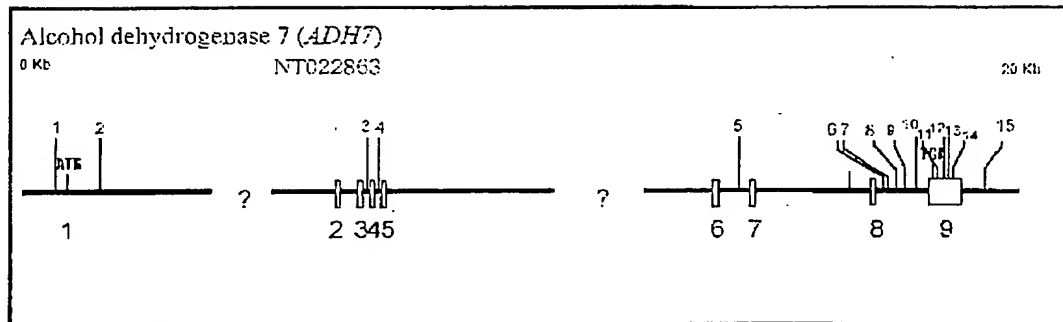
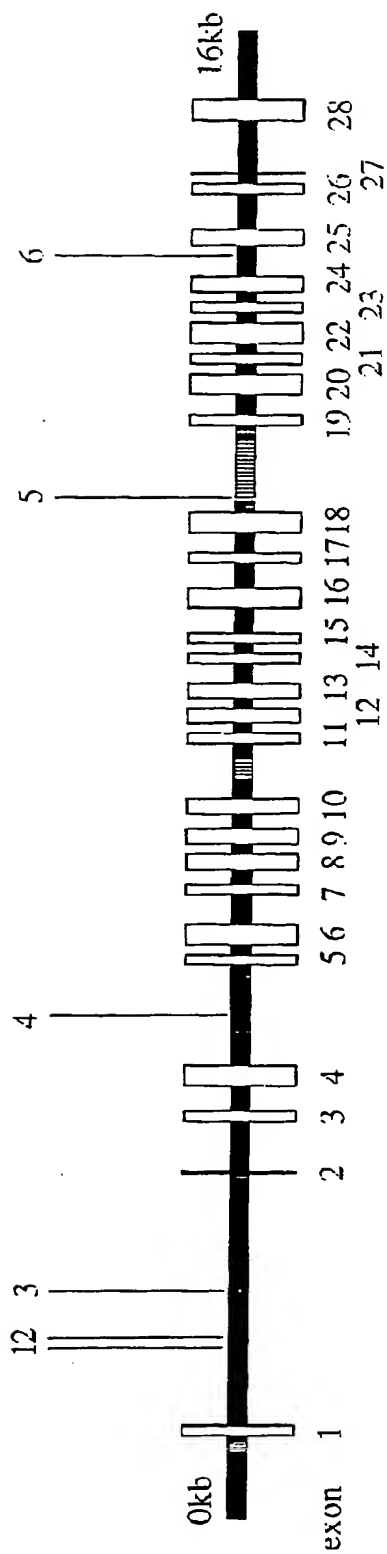




Fig. 47

*L1 cell adhesion molecule (LICAM)*

Accession No. U52112



*arylalkylamine N-acetyltransferase(AANAT)*

Accession No. U40391

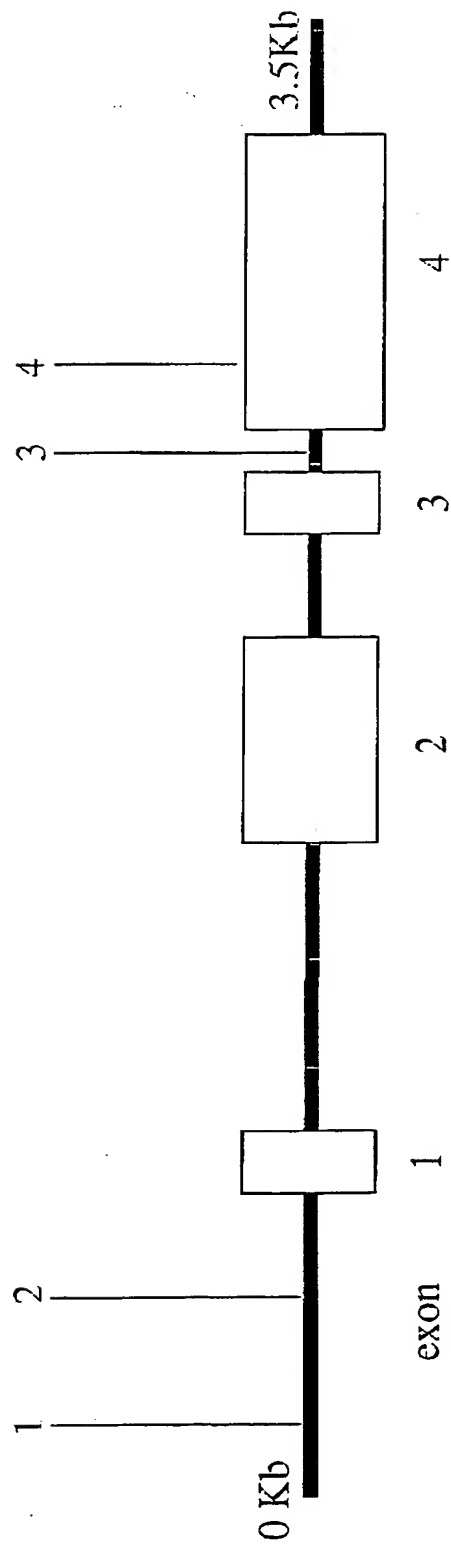


Fig. 48

Fig. 49

*N*-acetyltransferase, homolog of *S. cerevisiae* (*ARD1*)

Accession No. U52112

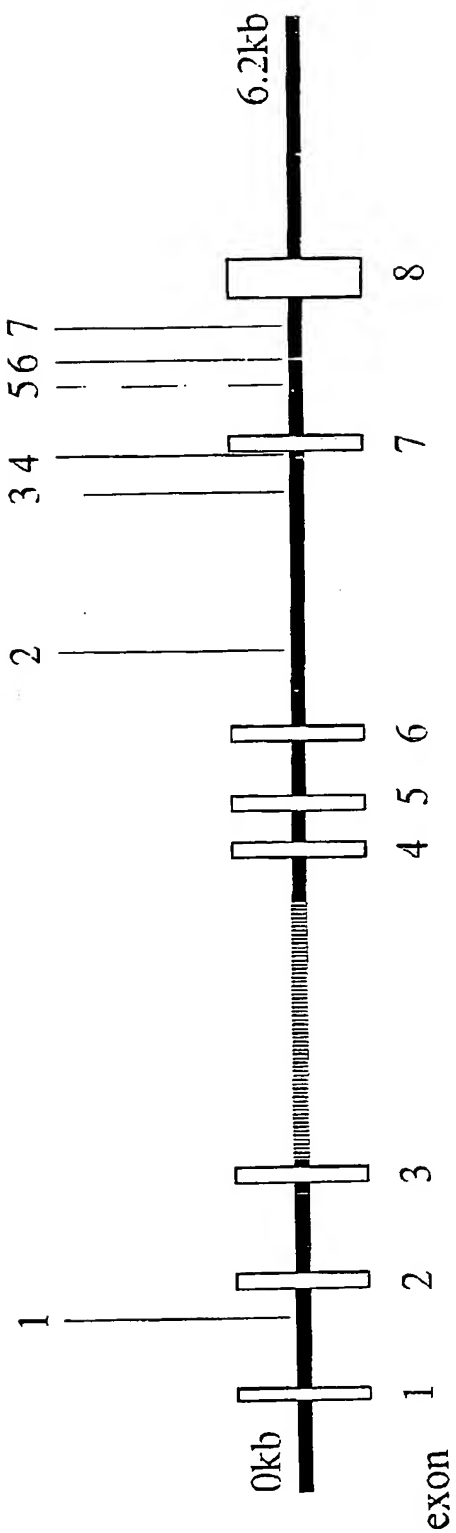


Fig. 50

*N-acetyltransferase (NAT1)*

Accession No. X17059

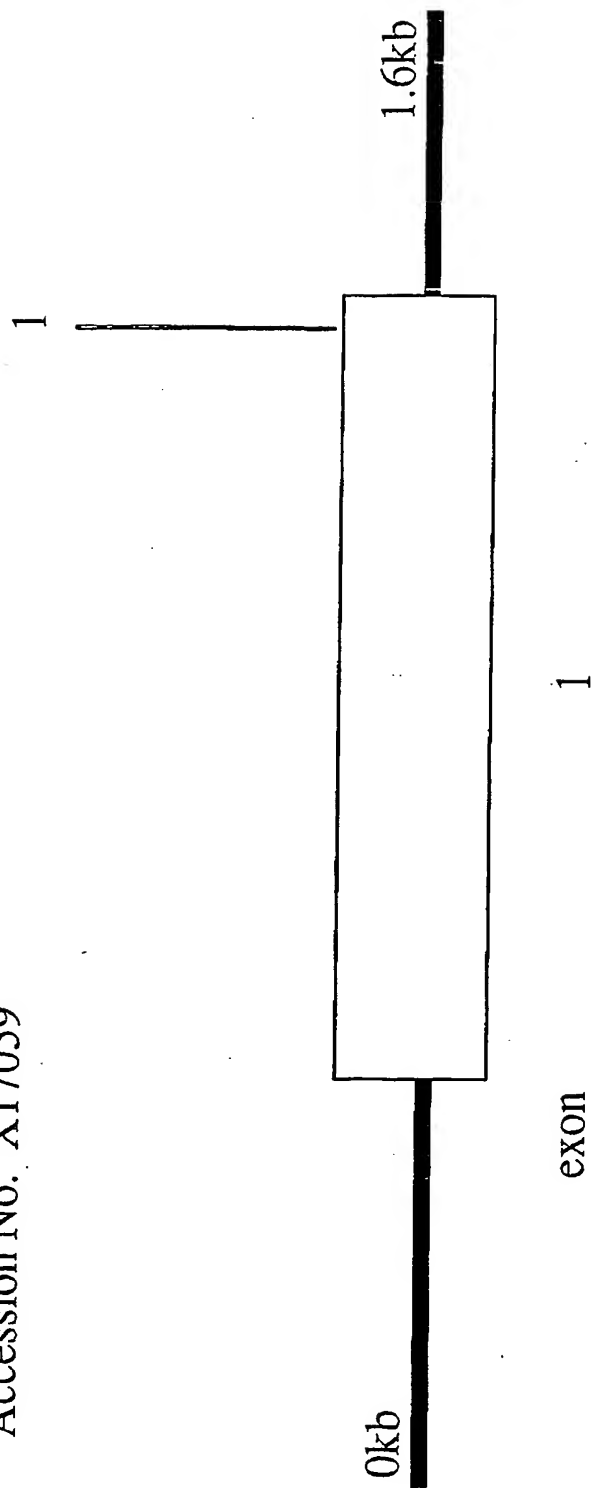
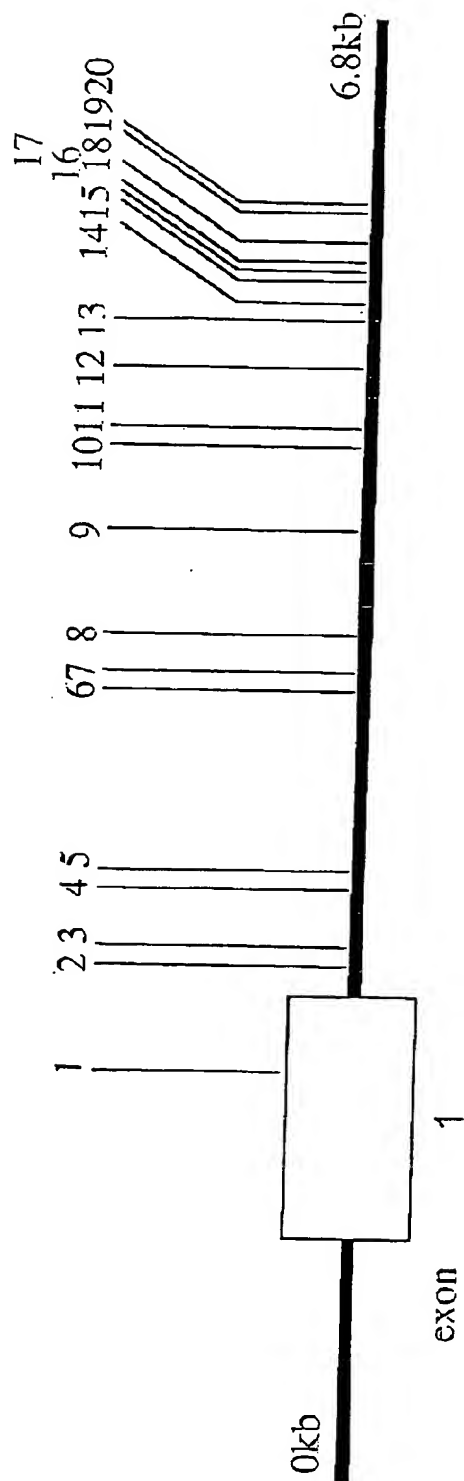


Fig. 51

*N-acetyltransferase2 (NAT2)*

Accession No. D10870



*Granzyme A(GZMA)*

Accession No. AC025790

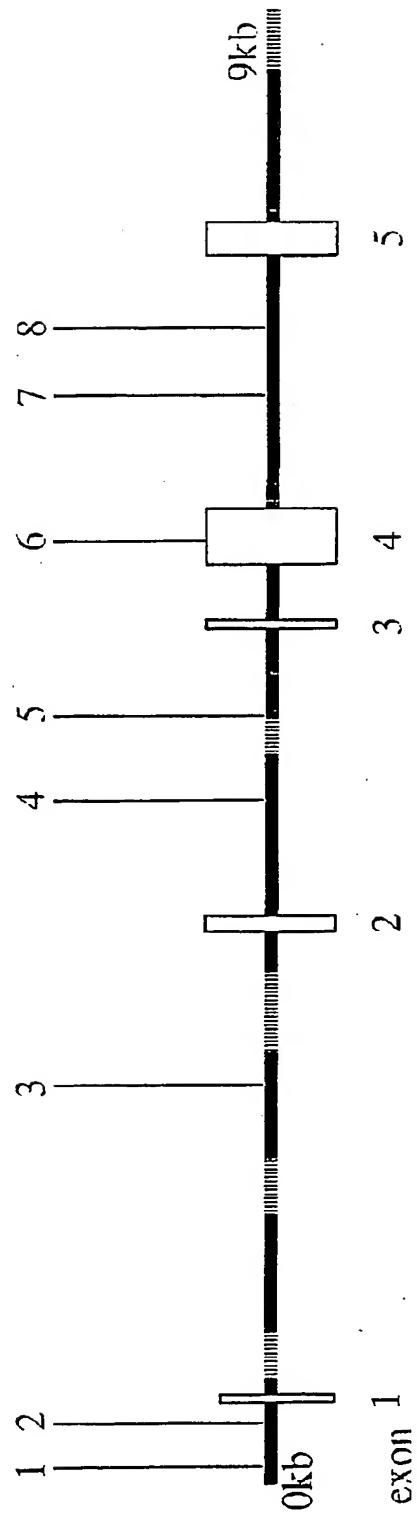
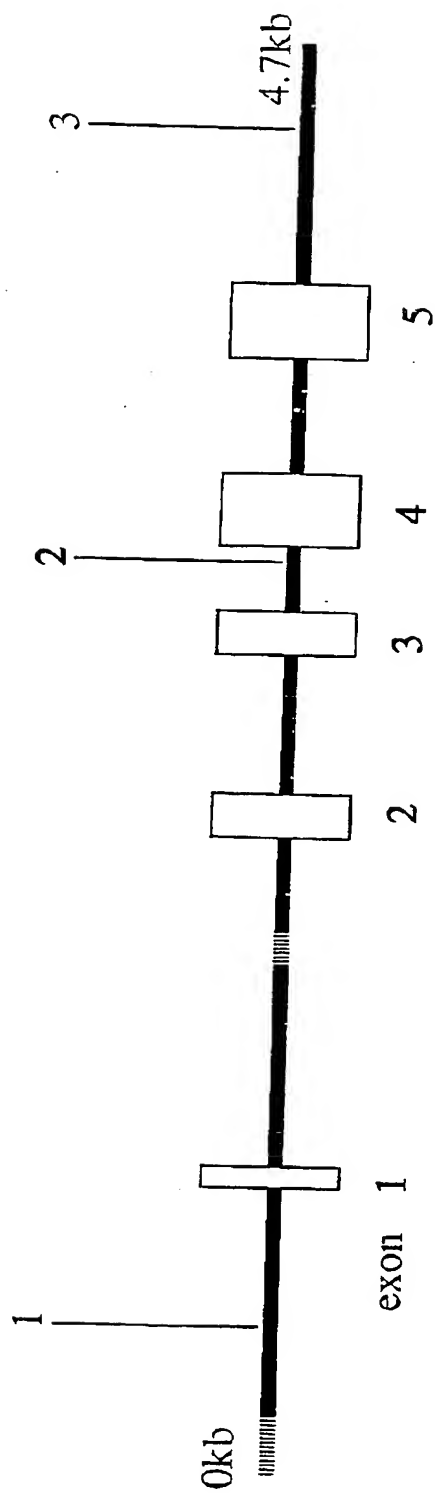


Fig. 53

*Granzyme B (GZMB)*

Accession No. M72150



esterase D/formylglutathione hydrolase (ESD)

Accession No. AC136958

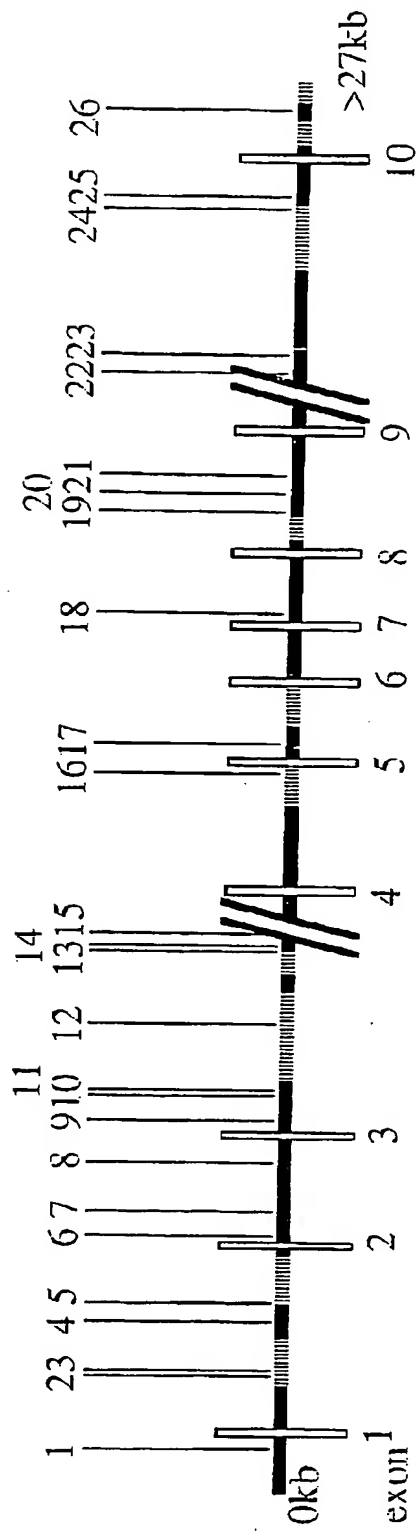


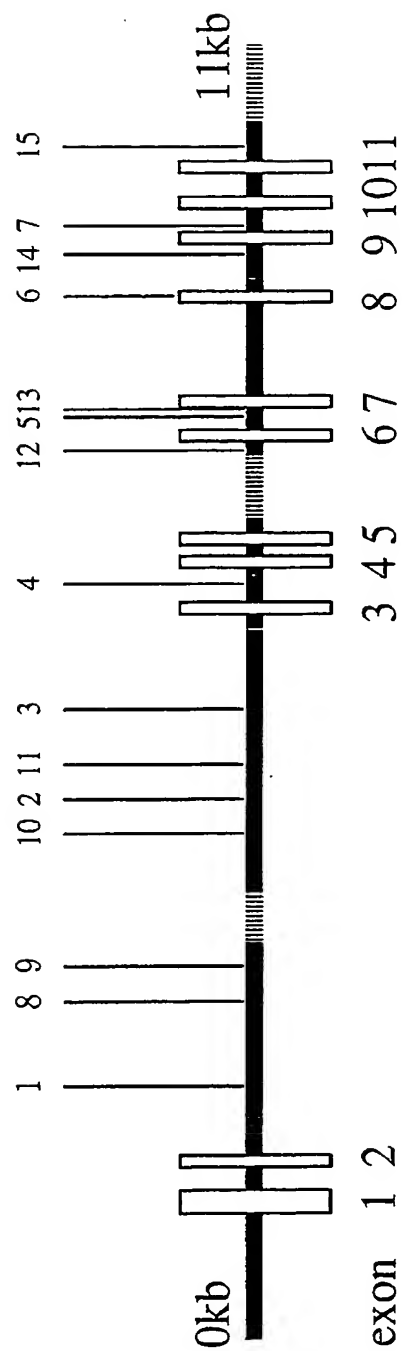
Fig. 54



Fig. 55

*dolichyl-diphosphooligosaccharide-protein glycosyltransferase (DDOST)*

Accession No. D89060



microsomal glutathione s-transferase (MGST1)

Accession No. AC007528

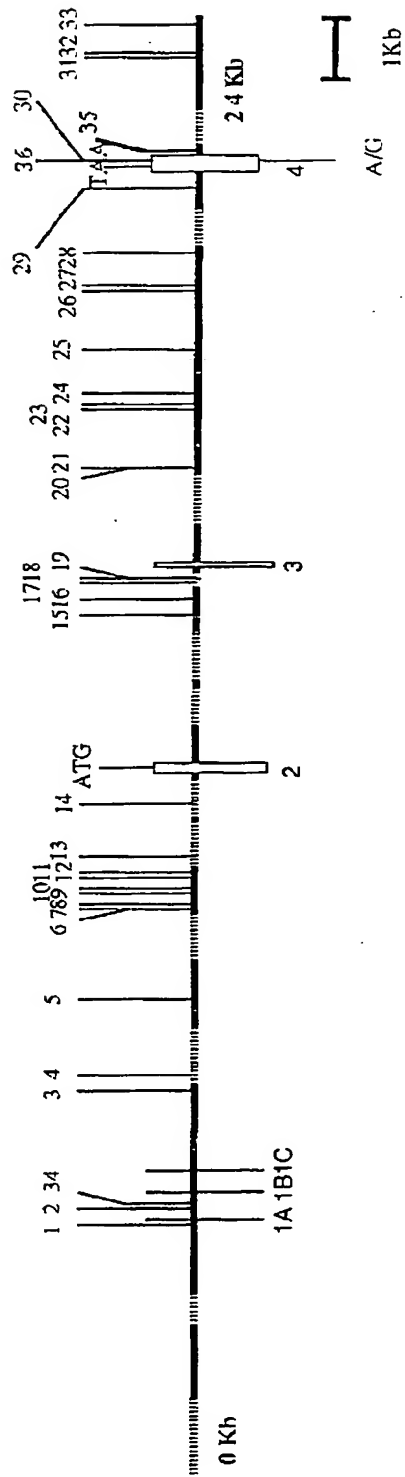
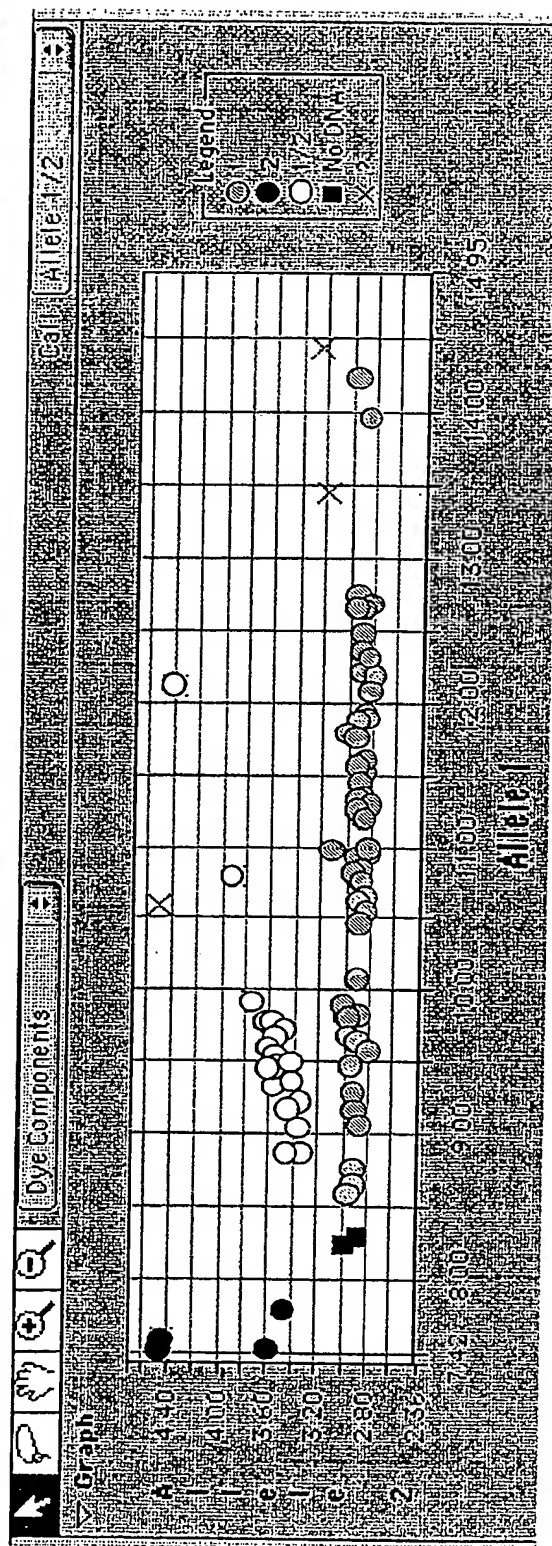
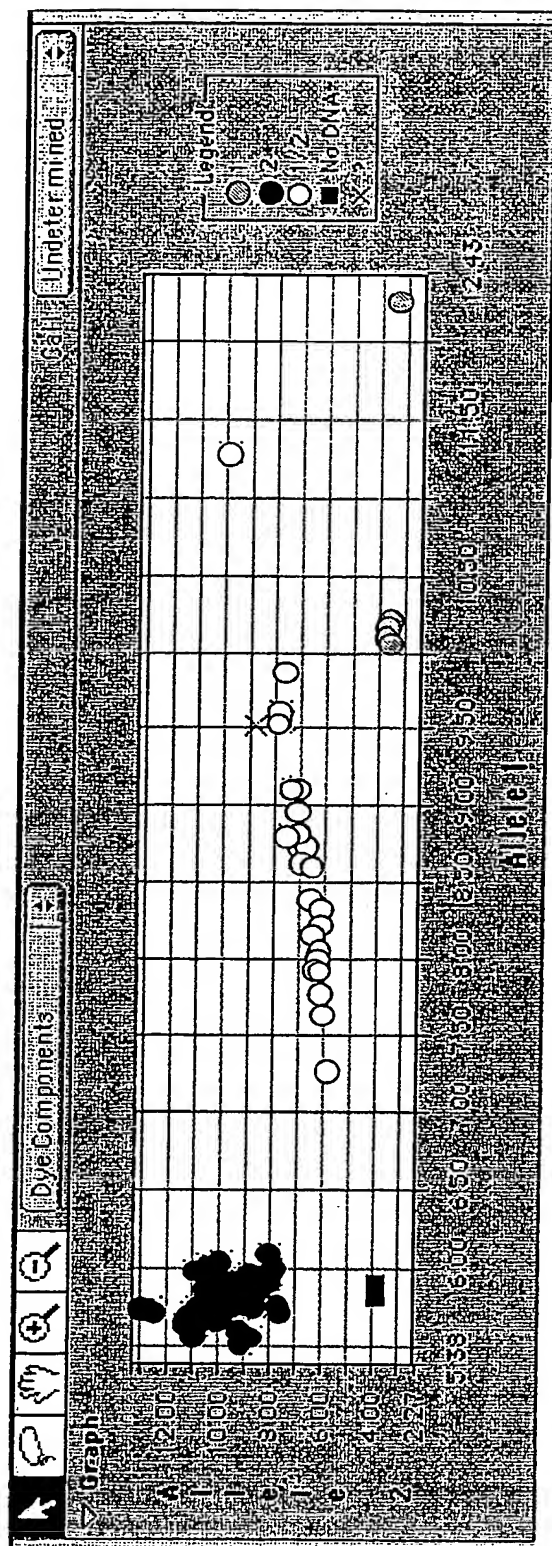


Fig. 56

A



【書類名】 特許願

【整理番号】 RJH12-105S

【提出日】 平成12年12月27日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 G01N 33/00

【発明の名称】 遺伝子多型の検出方法

【請求項の数】 16

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区あざみ野 1 - 1 7 - 3 3

【氏名】 中村 祐輔

【発明者】

【住所又は居所】 東京都国立市北 1 - 1 1 - 8

【氏名】 関根 章博

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市中原区田尻町 2 1

【氏名】 飯田 有俊

【発明者】

【住所又は居所】 東京都青梅市東青梅 5 - 1 0 - 6 河辺パークホームズ  
1 0 8

【氏名】 斎藤 督

【特許出願人】

【識別番号】 000006792

【氏名又は名称】 理化学研究所

【特許出願人】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区あざみ野 1 - 1 7 - 3 3

【氏名又は名称】 中村 祐輔

【特許出願人】

【住所又は居所】 東京都国立市北 1 - 1 1 - 8

【氏名又は名称】 関根 章博

## 【特許出願人】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市中原区田尻町 2 1

【氏名又は名称】 飯田 有俊

## 【特許出願人】

【住所又は居所】 東京都青梅市東青梅 5-10-6 河辺パークホームズ  
108

【氏名又は名称】 斎藤 督

## 【代理人】

【識別番号】 100091096

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 平木 祐輔

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100096183

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 石井 貞次

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 015244

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9503608

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 遺伝子多型の検出方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 薬物代謝酵素をコードする遺伝子中に存在する遺伝子多型情報から、該遺伝子多型部位を含むように、又は薬物代謝酵素をコードする遺伝子を増幅したときの増幅断片中に前記遺伝子多型部位が含まれるように、オリゴヌクレオチドプローブ及び/又はオリゴヌクレオチドプライマーを作製し、得られるオリゴヌクレオチドプローブ及び/又はオリゴヌクレオチドプライマーを用いて、目的の薬物代謝酵素をコードする遺伝子中の少なくとも 1 個の遺伝子多型を検出することを特徴とする遺伝子多型の検出方法。

【請求項 2】 遺伝子多型部位を含むオリゴヌクレオチドプローブ及び/又はオリゴヌクレオチドプライマーが、その 5' 末端若しくは 3' 末端又は中央の塩基が当該遺伝子多型部位となるように作製されたものである請求項 1 記載の検出方法。

【請求項 3】 遺伝子多型部位を含むオリゴヌクレオチドプローブが、薬物代謝酵素をコードする遺伝子とハイブリダイズし得る断片とハイブリダイズしない断片とが結合したものであって、前記遺伝子多型部位が、当該ハイブリダイズし得る断片の 5' 末端又は 3' 末端である請求項 1 記載の検出方法。

【請求項 4】 遺伝子多型部位を含むオリゴヌクレオチドプローブ及び/又はオリゴヌクレオチドプライマーが、配列番号 1～674 に示す塩基配列のうち第 21 番目の塩基を含む少なくとも 13 塩基の配列又はこれに相補的な配列を有するものからなる群から選択される少なくとも 1 つである請求項 1～3 のいずれかに記載の検出方法。

【請求項 5】 遺伝子多型が、一塩基多型、複数個の塩基の欠失、置換若しくは挿入による多型、又は VNTR 若しくはマイクロサテライトによる多型である請求項 1～4 のいずれかに記載の検出方法。

【請求項 6】 請求項 1～5 のいずれかの方法により得られた検出結果から、当該薬物代謝酵素によって代謝される薬物の有効性及び安全性を評価することを特徴とする薬物の評価方法。

【請求項 7】 請求項 6 記載の評価方法により得られた評価を指標として、使用すべき薬物を選択することを特徴とする薬物のスクリーニング方法。

【請求項 8】 薬物代謝酵素をコードする遺伝子中に含まれる遺伝子多型情報と、被験者から採取した当該薬物代謝酵素をコードする遺伝子の遺伝子多型情報とを比較して、当該薬物代謝酵素によって代謝される薬物の有効性及び/又は安全性を解析し、得られる解析結果から使用すべき薬物を選択することを特徴とする薬物のスクリーニング方法。

【請求項 9】 遺伝子多型情報が表 1 に示されるものである請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 0】 薬物代謝酵素が、エポキシドヒドロラーゼ、メチルトランスフェラーゼ、N-アセチルトランスフェラーゼ、スルホトランスフェラーゼ、キノンオキシドレダクターゼ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、UDP-グリコシルトランスフェラーゼ、アルデヒドデヒドロゲナーゼ、アルコールデヒドロゲナーゼ、エステラーゼ、NDUF、チトクロームp450 (CYP) 及びATP-結合カセットからなる群から選択される少なくとも 1 つである請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 1】 配列番号 1 ～ 674 に示される塩基配列又はこれに相補的な塩基配列からなる群から選択されるオリゴヌクレオチド。

【請求項 1 2】 薬物代謝酵素をコードする遺伝子中に存在する遺伝子多型情報から、該遺伝子多型部位を含むように作製されたオリゴヌクレオチド。

【請求項 1 3】 オリゴヌクレオチドの5'末端若しくは3'末端又は中央の塩基が、当該遺伝子多型部位となるように作製されたものである請求項12記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 1 4】 遺伝子多型部位を含むオリゴヌクレオチドが、薬物代謝酵素をコードする遺伝子とハイブリダイズし得る断片とハイブリダイズしない断片とが結合したものであって、前記遺伝子多型部位が、当該ハイブリダイズし得る断片の5'末端又は3'末端である請求項12記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 1 5】 オリゴヌクレオチドが、配列番号 1 ～ 674 に示すいずれかの塩基配列のうち第21番目の塩基を含む少なくとも 13塩基の配列又はこれに相補

的な配列を有するものである請求項12～14のいずれかに記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 1 6】 請求項11～15のいずれかに記載のオリゴヌクレオチドを含む遺伝子多型検出用キット。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、遺伝子多型情報、遺伝子多型情報の検出方法、遺伝子多型を用いた薬物の評価方法、及び薬物のスクリーニング方法に関する。

【 0 0 0 2】

【従来の技術】

ヒトの姿形が千差万別であるように、30億からなる遺伝暗号も個人間で比較するとかなり多くの部位で異なっている。この遺伝暗号の違いを遺伝子多型（ポリモルフィズム）と呼んでおり、代表的な遺伝子多型として一塩基多型が知られている。

【 0 0 0 3】

一塩基多型（SNP:single nucleotide polymorphism）とは、個人間における1遺伝暗号の違いを意味する。ヒトの顔貌や体型が千差万別であるように、遺伝暗号である塩基配列も一人ひとりかなり多くの部位で異なっている。SNPは、その存在する位置によってcSNP(coding SNP)とgSNP(genome SNP)に分類され、cSNPには、さらにsSNP(silent SNP)、rSNP(regulatory SNP)及びiSNP(intron SNP)が含まれる。

【 0 0 0 4】

上記SNPは、多型マーカーとしての疾患の発症や増悪に関連する遺伝子を見つけるために有用であり、最終的に臨床分野において疾患のリスク診断や薬剤の使用分けなどに直接関係する。また、疾患の原因となっている物質を標的分子とした証拠に基づく薬剤開発は、世界的趨勢となっている。ある疾患に対して薬剤を投与した場合、患者の応答性は様々であり、著効を示すもの、有効性の低いもの、全く効果を示さないもののように、薬剤に対する応答性には大きな違いがある



。これは、症状が同じで同じ診断名であっても、その背景となっている疾患を起こしている経路が異なっていたり、あるいは薬剤の代謝速度が大きく異なっている可能性があるからである。従って、SNPなど遺伝子多型を参考にしながら、目的の疾患に応じた薬物の選択、治療法の開発（いわゆるオーダーメイド医療）が望まれる。

#### 【0 0 0 5】

薬剤に対する応答性に加えて、時には致死的となるような強い副作用の問題も、医療従事者が対処していかなければならない大きな問題の一つである。これは、処方ミスなどによる過剰投与がなくても、時には思わぬ致死的な副作用に遭遇することがある。従って、薬剤の応答性に対しては、薬剤の代謝、薬剤の輸送、薬剤のレセプターなどによる薬剤応答性や副作用の強さを、SNPなどの遺伝子多型を参考にしながら決定することが望まれる。

#### 【0 0 0 6】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、遺伝子多型情報の検出方法とその情報に基づく薬物の有効性並びに安全性を評価するための方法、及び薬物のスクリーニング方法を提供することを目的とする。

#### 【0 0 0 7】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者は、上記課題を解決するため鋭意研究を行った結果、薬物代謝酵素をコードする遺伝子中の遺伝子多型を見出し、これを用いて薬物と疾患との因果関係を評価することに成功し、本発明を完成するに至った。

#### 【0 0 0 8】

すなわち、本発明は以下の通りである。

(1) 薬物代謝酵素をコードする遺伝子中に存在する遺伝子多型情報から、該遺伝子多型部位を含むように、又は薬物代謝酵素をコードする遺伝子を増幅したときの増幅断片中に前記遺伝子多型部位が含まれるように、オリゴヌクレオチドプローブ及び/又はオリゴヌクレオチドプライマーを作製し、得られるオリゴヌクレオチドプローブ及び/又はオリゴヌクレオチドプライマーを用いて、目的の薬物

代謝酵素をコードする遺伝子中の少なくとも1個の遺伝子多型を検出することを特徴とする遺伝子多型の検出方法。

#### 【0009】

遺伝子多型部位を含むオリゴヌクレオチドプローブ及び/又はオリゴヌクレオチドプライマーとしては、その5'末端若しくは3'末端又は中央の塩基が当該遺伝子多型部位となるように作製されたものが挙げられる。また、薬物代謝酵素をコードする遺伝子とハイブリダイズし得る断片とハイブリダイズしない断片とが結合したものであって、前記遺伝子多型部位が、当該ハイブリダイズし得る断片の5'末端又は3'末端であるものも、遺伝子多型部位を含むオリゴヌクレオチドプローブに含まれる。さらに、配列番号1～674に示す塩基配列のうち第21番目の塩基を含む少なくとも13塩基の配列又はこれに相補的な配列を有するものからなる群から選択される少なくとも1つのヌクレオチドも、遺伝子多型部位を含むオリゴヌクレオチドプローブ及び/又はオリゴヌクレオチドプライマーに含まれる。上記遺伝子多型としては、一塩基多型、複数個の塩基の欠失、置換若しくは挿入による多型、又はVNTR若しくはマイクロサテライトによる多型が挙げられる。

#### 【0010】

- (2) 前記検出方法により得られた検出結果から、当該薬物代謝酵素によって代謝される薬物の有効性及び安全性を評価することを特徴とする薬物の評価方法。
- (3) 前記評価方法により得られた評価を指標として、使用すべき薬物を選択することを特徴とする薬物のスクリーニング方法。
- (4) 薬物代謝酵素をコードする遺伝子中に含まれる遺伝子多型情報と、被験者から採取した当該薬物代謝酵素をコードする遺伝子の遺伝子多型情報とを比較して、当該薬物代謝酵素によって代謝される薬物の有効性及び/又は安全性を解析し、得られる解析結果から使用すべき薬物を選択することを特徴とする薬物のスクリーニング方法。

#### 【0011】

上記検出方法、評価方法又はスクリーニング方法において、遺伝子多型情報としては、表1に示されるものを、また、薬物代謝酵素としては、エポキシドヒドロラーゼ、メチルトランスフェラーゼ、N-アセチルトランスフェラーゼ、スル

ホトランスフェラーゼ、キノンオキシドレダクターゼ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、UDP-グリコシルトランスフェラーゼ、アルデヒドデヒドロゲナーゼ、アルコールデヒドロゲナーゼ、エステラーゼ、NDUF、チトクロームp450 (CYP) 及びATP-結合カセットからなる群から選択される少なくとも1つを例示することができる。

(5) 配列番号1～674に示される塩基配列又はこれに相補的な塩基配列からなる群から選択されるオリゴヌクレオチド。

(6) 薬物代謝酵素をコードする遺伝子中に存在する遺伝子多型情報から、該遺伝子多型部位を含むように作製されたオリゴヌクレオチド。

#### 【0012】

上記オリゴヌクレオチドとしては、その5'末端若しくは3'末端又は中央の塩基が、当該遺伝子多型部位となるように作製されたものが挙げられる。また、薬物代謝酵素をコードする遺伝子とハイブリダイズし得る断片とハイブリダイズしない断片とが結合したオリゴヌクレオチドであって、前記遺伝子多型部位が、当該ハイブリダイズし得る断片の5'末端又は3'末端となるように作製されたオリゴヌクレオチドも、本発明のオリゴヌクレオチドに含まれる。さらに、配列番号1～674に示すいずれかの塩基配列のうち第21番目の塩基を含む少なくとも13塩基の配列又はこれに相補的な配列を有するものも、本発明のオリゴヌクレオチドに含まれる。

(7) 前記オリゴヌクレオチドを含む遺伝子多型検出用キット。

以下、本発明を詳細に説明する。

#### 【0013】

##### 【発明の実施の形態】

本発明は、薬物代謝酵素に関する遺伝子多型情報を用いて、被検対象の遺伝子多型を検出する方法に関する。また、本発明は、薬物代謝酵素によって代謝される薬物の有効性及び安全性の有無又は強弱を解析することを特徴とし、この解析結果により、疾患と薬物との関係を評価するものである。複数人が同じ疾患に罹患している場合であっても、薬物代謝酵素遺伝子の遺伝子多型情報は個々の患者ごとに異なることが多い。従って、その異なる遺伝子多型情報から薬物代謝との

関係を導き、どのような遺伝子多型情報を有する場合に特定の薬物の有効性が認められるのか認められないのか、また、どのような遺伝子多型情報を有する場合に副作用が出やすいのか出にくいのか、その薬物の有効性及び/又は安全性を評価する。その結果、ある疾患に対してどのような薬物を使用すべきなのか、遺伝子多型情報からそれぞれの患者ごとに適した投薬（オーダーメイド医療）が可能となる。

#### 【0014】

##### 1. 遺伝子多型

遺伝子多型には、一塩基多型、インサクション/デリーション型多型、及び塩基配列の繰り返し数が異なっていることにより生じる多型が含まれる。一塩基多型（SNP）とは、一般にはある遺伝子領域の特定の1個の塩基が他の塩基に置換することによる多型を意味するが、本発明においては、上記置換による多型のほか、当該1個の塩基が欠失したことによる多型、当該1個の塩基にさらに1個の塩基が挿入したことによる多型も含めることとする。また、インサクション/デリーション型多型とは、複数の塩基（例えば2個～数十塩基）が欠失や挿入をしていることによる多型をいい、数百塩基～数千塩基が欠失や挿入されているものも存在する。さらに、塩基配列の繰り返し数が異なっていることにより生じる多型は、2～数十塩基の配列が繰り返されており、その繰り返し回数が個人間で異なっているものをいう。繰り返しの単位が数塩基から数十塩基のものをVNTR(variable number of tandem repeat)といい、2～4塩基単位程度のものをマイクロサテライト多型という。VNTRやマイクロサテライト多型においては、この繰り返し回数の違いが個々人のアレル（対立遺伝子）で異なることにより、バリエーションを獲得している。

#### 【0015】

##### 2. 薬物代謝酵素

「薬物代謝酵素」とは、医薬品を含む外来性異物の生体内における構造変換を触媒する酵素群の総称である。また、一部の内在性物質であっても、治療目的で投与される場合にはその代謝に関わる酵素群のことを指す。薬物代謝酵素は、薬物の吸収、代謝、排泄に関わるものであるため、その酵素の多型はその酵素の発

現量（転写や翻訳）や活性を変化させ、結果として未変化体や代謝物の血中濃度などに違いが生じる。

本発明において、遺伝子多型解析の対象となる遺伝子により発現される薬物代謝酵素としては、以下のものが挙げられる。

#### 【0016】

エポキシドヒドロラーゼ(epoxide hydrolase)  
メチルトランスフェラーゼ(methyltransferase)  
N-アセチルトランスフェラーゼ(N-acetyltransferase)  
スルホトランスフェラーゼ(sulfotransferase)  
キノンオキシドレダクターゼ(quinone oxidoreductase)  
グルタチオン-S-トランスフェラーゼ(glutathione S-transferase)  
UDP-グリコシルトランスフェラーゼ(UDP-glycosyltransferase)  
アルデヒドデヒドロゲナーゼ(aldehyde dehydrogenase)  
アルコールデヒドロゲナーゼ(alcohol dehydrogenase)  
エステラーゼ (esterase)  
ユビキノンデヒドロゲナーゼ(ubiquinone dehydrogenase : NDUF)  
チトクローム P450 (CYP)  
ATP-結合カセット(ATP-binding cassette)

#### 【0017】

その他の酵素

(1) エポキシドヒドロラーゼは、エポキシドをトランス開裂機構で加水分解し、1,2-グリコールを生成させる酵素であり、例えばミクロソームエポキシドヒドロラーゼ1、細胞質エポキシドヒドロラーゼ2などが含まれる。

#### 【0018】

(2) メチルトランスフェラーゼは、アミノ基、水酸基、チオール基などにメチル基転移を触媒する酵素であり、例えば以下のものが挙げられる。

カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ  
ヒスタミン N-メチルトランスフェラーゼ  
フェニルエタノールアミンN-メチルトランスフェラーゼ

ホスファチジルエタノールアミンN-メチルトランスフェラーゼ  
ニコチンアミドN-メチルトランスフェラーゼ  
グアニジノアセテートN-メチルトランスフェラーゼ  
アセチルセロトニン-O-メチルトランスフェラーゼ

#### 【0019】

(3) N-アセチルトランスフェラーゼは、アミノ基、スルホンアミド基、ヒドラジン基にアセチル基転移を触媒する酵素であり、例えば以下のものが挙げられる。

アリールアミンN-アセチルトランスフェラーゼ1、2  
アリールアルキルアミン N-アセチルトランスフェラーゼ  
サッカロミセス・セレビシエ(*Saccharomyces cerevisiae*)のN-アセチルトランスフェラーゼ相同体

L1 細胞接着分子

#### 【0020】

(4) スルホトランスフェラーゼは、硫酸抱合に関与し、フェノール類、ステロイド類、アリールアミン、胆汁酸などに硫酸基転移を触媒する酵素であり、例えば以下のものが挙げられる。

スルホトランスフェラーゼ1A1、1A2、1A3、1C1、1C2、2A1、2B1  
甲状腺ホルモンスルホトランスフェラーゼ  
チロシルタンパク質スルホトランスフェラーゼ1、2  
スルホトランスフェラーゼ-関連タンパク質3  
エストロゲンスルホトランスフェラーゼ  
セレブロシドスルホトランスフェラーゼ  
HNK-スルホトランスフェラーゼ-1  
炭水化物スルホトランスフェラーゼ2、4、5

#### 【0021】

(5) キノンオキシドレダクターゼは、キノン類のo-キノンやp-キノンの還元を触媒する酵素であり、例えば以下のものが挙げられる。

NAD(P)H: キノンオキシドレダクターゼ1

NRH: キノンオキシドレダクターゼ2

キノンオキシドレダクターゼ相同体

【0022】

(6) グルタチオン-S-トランスフェラーゼは、グルタチオンとの抱合を触媒する酵素であり、例えば以下のものが挙げられる。

グルタチオン-S-トランスフェラーゼMu1、Mu2、Mu3、Mu4、Mu5

グルタチオン-S-トランスフェラーゼZ (zeta)

グルタチオン-S-トランスフェラーゼΠ (pi)

グルタチオン-S-トランスフェラーゼ シータ1(theta 1)、シート2

ミクロソームグルタチオン-S-トランスフェラーゼ1

ミクロソームグルタチオン-S-トランスフェラーゼ1-様1

ミクロソームグルタチオン-S-トランスフェラーゼ2、3

グルタチオン-S-トランスフェラーゼHaサブユニット1、2

グルタチオン-S-トランスフェラーゼA3、A4

【0023】

(7) UDP-グリコシルトランスフェラーゼは、第I相薬物代謝経路である水酸基、カルボキシル基、アミノ基、チオール基などの官能基導入後にその官能基にグルクロン酸供与を触媒する酵素であり、例えば以下のものが挙げられる。

UDP-グリコシルトランスフェラーゼ1

UDP-グリコシルトランスフェラーゼ2ファミリーポリペプチドA1, B7, B10, B4, B11, B15, B17

UDP-グリコシルトランスフェラーゼ8

ドリシル-ジホスホオリゴサッカライド-タンパク質グリコシルトランスフェラーゼ

【0024】

(8) アルデヒドデヒドロゲナーゼは、アルデヒドをカルボン酸に変換する酵素であり、例えばアルデヒドデヒドロゲナーゼ1~10などが含まれる。

【0025】

(9) アルコールデヒドロゲナーゼは、アルコールをアルデヒド又はケトンに変

換する酵素であり、例えば以下のものが挙げられる。

アルコールデヒドロゲナーゼ1~7

ヒドロキシ-CoAデヒドロゲナーゼ

短鎖アルコールデヒドロゲナーゼファミリー遺伝子

【0026】

(10) エステラーゼは、エステル部分を加水分解する酵素であり、例えば以下のものが挙げられる。

アリールアセトアミドデアセチラーゼ

グランザイムA (granzyme A)

グランザイムB

インターロイキン17

ユビキチンカルボキシルターミナルエステラーゼL1, 3

カルボキシルエステラーゼ1

リパーゼA

エステラーゼD/ホルミルグルタチオンハイドロラーゼ

カルボキシルエステルリパーゼ

【0027】

(11) NDUF (ubiquinone dehydrogenase) は、ミトコンドリアの呼吸鎖、すなわちエネルギー代謝を担う酵素であり、例えばNADHユビキノンドヒドロゲナーゼ1 $\alpha$  サブユニット1~10などが含まれる。

【0028】

(12) CYP(チトクローム P450) は、第I相薬物代謝を司り、薬物に酸素原子を導入する酵素であり、例えばチトクロームp450(CYP)1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C18, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2D6, CYP2E1, CYP2F1, CYP3A3, CYP3A4, CYP3A7, CYP3A43, CYP4A11, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP11B1, 2, CYP17, CYP19, CYP21A2, CYP27などが含まれる。

【0029】

(13) ATP-結合カセットは、トランスポーターで薬物の吸収や組織内濃度を調節し、例えば以下のものが挙げられる。



ATP-結合カセットサブファミリーAメンバー1~6、8

ATP-結合カセットサブファミリーBメンバー1~11

ATP-結合カセットサブファミリーCメンバー1~6、8~10

ATP-結合カセットサブファミリーDメンバー1~4

ATP-結合カセットサブファミリーEメンバー1

ATP-結合カセットサブファミリーFメンバー1~3、

ATP-結合カセットサブファミリーGメンバー1

#### 【0030】

(14) その他の酵素には、ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ1、トランスグルタミナーゼ1、ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼなどが含まれる。

#### 【0031】

### 3. 遺伝子多型情報

遺伝子多型情報は、一般的遺伝子多型検出法を利用して得ることができる。例えば、PCRによる方法、アレル特異的オリゴヌクレオチドを鋳型としてハイブリダイゼーションを行う方法（例えばTaqMan PCR法、インベーター法）、プライマー伸長反応を利用する方法、シーケンス法、MALDI-TOF/MS法、DNAチップ法等が採用される。PCR法やシーケンス法はいずれの遺伝子多型の検出法にも使用することができ、他の方法は、主としてSNPの検出法に使用することができる。

#### 【0032】

TaqMan PCR法とは、蛍光標識したアレル特異的オリゴとTaq DNAポリメラーゼによるPCR反応とを利用した方法である (Livak, K.J. Genet. Anal. 14, 143 (1999); Morris T. et al., J. Clin.Microbiol. 34, 2933 (1996))。インベーター法とは、SNPのそれぞれのアレルに特異的な2種類のレポータープローブ及び1種類のインベータープローブの鋳型DNAへのハイブリダイゼーションと、DNAの構造を認識して切断するという特殊なエンドヌクレアーゼ活性を有する酵素によるDNAの切断を組み合わせた方法である (Livak, K. J. Biomol. Eng. 14, 143-149 (1999); Morris T. et al., J. Clin.Microbiol. 34, 2933 (1996); Lyamichev, V. et al., Science, 260, 778-783 (1993)等)。

#### 【0033】

また、プライマー伸長反応を利用する方法として、例えばSniPer法を採用することもできる。SniPer法とは、RCA(rolling circle amplification)法と呼ばれる手法を基本原理とするものであり、環状の一本鎖DNAを鋳型としてDNAポリメラーゼがその上を移動しながら相補鎖DNAを連続して合成していくものである。この方法によれば、DNA増幅が起こった場合に生じる発色反応の有無を測定することによってSNPを判定する (Lizardi, P. M. et al., Nature Genet., 19, 225-232 (1998); Piat, A. S. et al., Nature Biotech., 16, 359-363 (1998))。

シーケンス法とは、遺伝子多型を含む領域をPCRにて増幅させ、Dye Terminatorなどを用いてDNA配列をシーケンスすることで遺伝子多型（特に一塩基多型）の頻度を解析する方法である。

#### 【 0 0 3 4 】

MALDI-TOF/MS法とは、質量分析機 (mass spectrometer) を用いた方法で、基本的には異なる一塩基の質量の違いを利用してSNPジェノタイピングする方法である。PCR増幅を利用した方法とmultiplexを利用した方法がある (Haff, L. A., Smirnov, I. P., Genome Res., 7, 378- (1997) ; Little, D. P. et al. Eur. J. Clinical Chem. Clin. Biochem., 35, 545- (1997) ; Ross, P., et al. Nat Biotechnol., 16, 1347- (1998))

DNAチップ法とは、ガラスなどの基盤上に多種類のDNAプローブを整列化し、固定し、その上で標識DNAのハイブリダイゼーションを行い、プローブ上の標識（蛍光など）シグナルを検出する方法を利用して、ハイブリダイゼーションで完全マッチと一塩基ミスマッチを分別検出する方法である。

本発明の方法において使用することができる遺伝子多型情報、特にSNP情報は表1の通りである。

#### 【 0 0 3 5 】

【表1】

遺伝子名	No	存在位置	配列	配列番号
ABCB2	1	5'flanking - 673	agctaaagatcaaaacacccc G/C ctttttccaaagcctcgcg	1
ABCB2	2	5'flanking - 646	ccaccagcctcgcgtgcctg T/G tcccttcacggacactctag	2
ABCB2	3	5'flanking - 563	ttgcaaggcctggctgctac A/C ggcgacctccctgcgtccc	3
ABCB2	4	5'flanking - 236	gctttgcgcggcgctaac G/T tgtgtaggcagatctgccc	4
ABCB2	5	Intron3 + 408	aaggaaactgagggcaagac C/T cttaaatgctgaactgcaca	5
ABCB2	6	Exon4 + 153	ccaccacatggctacccctg A/G tcaccctgcctctgcttttc	6
ABCB2	7	Intron4 + 289	gtatttttttaqcatccaaq G/T ggcatagctgtgtctcttc	7
ABCB2	8	Intron4 + 291	atttccttaqcatccaaggq C/G catagctgtgtctctcttc	8
ABCB2	9	Intron5 - 63	ttccttcaggttaatagactg C/T ggttctttgtgtccctcca	9
ABCB2	10	Intron7 - 185	gtctctgcocttgctcttgc C/T gcttctctctctctctctc	10
ABCB2	11	3'flanking + 71	agcgcactttttcagctgcgg G/A tgtctctctcttttctctc	11
ABCB2	12	3'flanking + 129	aactgcactcacttttccct T/C aagcttttttaattctctatga	12
ABCB2	13	3'flanking + 459	cattcagggagggccaggtc G/A tgtgacgtcgacagttgtg	13
ABCB4	1	exon3 + 3	aacacocctattttatagat C/T caatgactgagtcagaaatt	14
ABCB4	2	intron3 + 45	cagcatctctacttatacca T/C gctctgctttaaggtctct	15
ABCB4	3	intron3 + 498	actcaaatagggtgtagag C/T agagacaaatcaatacagac	16
ABCB4	4	intron3 + 515	ggcgagagcaaatcaatac A/G gacagagctcttaagatgaga	17
ABCB4	5	intron6 + 1030	tagtttttgccatgtagaact G/C aaaagggtgtagatggtgtt	18
ABCB4	6	intron6 + 1437	gttaagcctgcttcaatcaa G/A ttagttatattctgttcta	19
ABCB4	7	intron6 + 2449	ttgacttagcgacactgtta G/A catacttatcttctctgtgt	20
ABCB4	8	intron7 + 451	ccttgctgcacctgtgctgt A/C taagttggcttattatagt	21
ABCB4	9	intron7 + 530	agtagagacaggtggtgct C/G acaocggacagagctaaatg	22
ABCB4	10	intron7 - 152	aacagaaatcatgaaattaag T/C tgttaastgattgaaggcct	23
ABCB4	11	exon8 + 40	aggataaatgtttatgtcg C/T ctgggtaccatcatggcca-	24
ABCB4	12	intron8 + 130	ctggttgactccagatatca T/C agaaggagtgtaaaactc-	25
ABCB4	13	intron8 + 248	aatacacaggaagcttctaa A/G taagtaagggaagtcactc-	26
ABCB4	14	intron8 + 531	ctaaagagtgtaagtgatca A/G tacgtcccttggaactcacc	27
ABCB4	15	intron8 + 4240	ctgaggttccagcttatctc T/A tagagatgtttacttagtct	28
ABCB4	16	intron8 + 4343	tgttagaagaaaaaagggtt C/T atattacaagagggtctgac	29
ABCB4	17	intron8 + 4677	cccaagatatcttcataact G/C tccatagtgcttaggtgcc	30
ABCB4	18	intron9 + 113	tttaccagattccacctatt A/G ttatcatttttgcctccaaa	31
ABCB4	19	intron9 + 982	tgtcctattacagtttttgtt T/A taagtttagtaaatgatta	32
ABCB4	20	intron11 + 457	tcacagcttgggtgacagagt A/G agccttcatctcaaaaaaa	33
ABCB4	21	intron11 + 1337	tactcttggggagcctatca C/G caaggtgggtcagatatagc	34
ABCB4	22	exon12 + 3	tgtttcttttctgtccagat A/T ctctcggaatttagtgaaa	35
ABCB4	23	intron12 + 1288	cagagccacactaacctcag T/C tggacctcagqatgtcagtg	36
ABCB4	24	intron13 + 206	tgtggataagaaaataqca G/A tggttagaccatttgtgaaa	37
ABCB4	25	intron13 + 908	cagtcggttgggaagcttgc T/C accctttcttcaactctcota	38
ABCB4	26	intron13 + (1413-1414)	tttatcttcaacttatgtttt (T) ctcagttaagttatgcta	39
ABCB4	26	intron13 + (1413-1414)	tttatcttcaacttatgtttt ctcagttaagttatgcta	40
ABCB4	27	intron13 + 1931	cttgcaaatgttgcctctcc A/G caaaaaaaaggaaaggat	41
ABCB4	28	intron23 + 784	agtatctctcaactctctgc T/C atgcaggaaaaattatatta	42
ABCB4	29	intron25 + 158	gaatatattttactgtattaa T/C gtcagaaacttaaatataag	43
ABCB4	30	intron25 + 2920	ctgagctcttccatatacatct T/A ttccattctctggatgctgt	44
ABCB4	31	intron29 + 411	cttctcttacccttgaaattot A/C ggcctctgaactttgacttt	45
ABCB4	32	intron32 + 458	agaaaatgaattgccctac T/C gagctaaacttgaaagcaca	46
EPHX1	1	intron1 + 110	tgcataaatgtgtcttactag C/T ttctagtgcatcaaatattg	47
EPHX1	2	intron1 + 143	aaatattggtggagctcttc G/A ctgtgctgggccagtcacca	48
EPHX1	3	intron1 + 1097	aatccagagggggagataga T/G tgggaagttcaagggtggaca	49
EPHX1	4	intron1 + 1717	ttccaaagacaggggaaggg T/C gctgctggggcgtggttgc	50
EPHX1	5	intron1 + 1772	aactcgatgctttctctctcc G/T tctgggtcctaactgcagtg	51
EPHX1	6	intron1 + 2054	gaatgttaacaggaacact A/G tggacacagaaagtagatta	52
EPHX1	7	intron2 + 1414	atttcocaaatctgtttggg G/T gtaactgaaacacttgggaa	53
EPHX1	8	exon3 + 174	taccctcaactcaagactaa G/A attgaaggtatgtttgcata	54
EPHX1	9	intron3 + 6583	ctgtcaaataccatgaagggg G/C ggggggggcaactaagggtgg	55
EPHX1	10	intron4 + 34	agaggttccataactgcccc G/A tccctcgccaagggtggggcc	56
EPHX1	11	intron4 + 63	aaggttggtggccggtgttcc C/T accaggtctctcttccggcg	57
EPHX1	12	intron5 + 154	gcagtgctgagggcaggttg G/A cttggatcctctctgtctga	58
EPHX1	13	intron5 + 276	tgtggagcaagctctgtggg T/C agccctgagcagaactcccc	59
EPHX1	14	exon6 + 130	gatgtggagctgctgtaccc C/T gtaaggagaggtattcta	60

遺伝子名	No.	存在位置	配列	配列番号
EPHX1	15	intron8 + 206	gggtgcctgggtcccggggg C/A cctcagtagcgtccccagt	61
EPHX1	16	intron8 + 353	tggtccctccagaaaagaga A/G ggcctcagtagagggag	62
EPHX1	17	3'flanking + 708	agggtcagactcatgcactc A/G cccctgaagaggtagagag	63
EPHX2	1	5'flanking - (523-522)	aaagtcaatggatagcccc (C) tccccgcccccacacag	64
EPHX2	1	5'flanking - (523-522)	aaagtcaatggatagcccc tccccgcccccacacag	65
EPHX2	2	5'flanking - 522	aaagtcaatggatagcccc T/C ccccgcccccacacag	66
EPHX2	3	5'flanking - 521	aaagtcaatggatagcccc C/T ccccgcccccacacag	67
EPHX2	4	5'flanking - 516	actggatagcccccccc G/C cccccacacaggtcttat	68
EPHX2	5	5'flanking - 515	ctggatagcccccccc G/C cccccacacaggtcttat	69
EPHX2	6	Intron1 - 74	tggtctgtctcgaatgaata T/C gaacagtgtctgttccat	70
EPHX2	7	Intron3 + 72	gagcattaggtcagaatcca T/C tgaagtgcgtttgagatca	71
EPHX2	8	Intron4 + 473	gtgtgtctctactttaatct A/G caaagggtgattgaatggag	72
EPHX2	9	Intron5 + 276	caagagtggtgattgtcaagg C/T cactctgacctcactttta	73
EPHX2	10	Intron8 + 8	ctgtctctcccggtgggtg T/C gctgtcttgagctgtctta	74
EPHX2	11	Intron9 + 1573	atctctcagctgaagactgata C/T gatggacgggtgcactgctc	75
EPHX2	12	Intron10 + 207	gacacaggtgagatgagct T/C gtttatttgtcttttaata	76
EPHX2	13	Intron12 + 911	tgaagagacctcgacatgtc G/T catcccaatcctacagagg	77
EPHX2	14	Intron12 + 2425	atctctcagctgaagcaaac C/T gaggctcagagggttaaac	78
EPHX2	15	Intron12 + 2460	ttaaccccaatgqcccaag G/A cccggtacatgattgggtca	79
EPHX2	16	Intron12 - 281	aaagtctttcaagagattat T/C ataagttagtaccttcact	80
EPHX2	17	Intron12 - 268	agattattataagtagtacc T/G tctcattatagggaattatga	81
EPHX2	18	Exon13 + 50	cctgagtcggactttcaaaa G/T cctcttcagagcgaagcgtg	82
EPHX2	19	Intron13 + 1739	ttgtctgaacaggggtttca G/T atgagcatatttctctgtta	83
EPHX2	20	Exon14 + 33	atgcaataaagtctgtgaag G/A ggttaagagacatgcttggga	84
EPHX2	21	Intron14 + 314	ggattgagaggttaactcta T/C gggggtcactcgtgtatgc	85
EPHX2	22	Intron14 + 878	attcctcattccttcacac C/T gtcgtcactcattcattca	86
EPHX2	23	Intron14 + 948	gcacagggctgggtatgaagc T/C ggggctcactcctcagctac	87
EPHX2	24	Intron15 + 259	agaggggtttcactactttt C/T agtcatggctcctcagagaa	88
EPHX2	25	Intron16 + 459	tctcattttgcaagcagaa G/C atgagtttccaattctctgg	89
EPHX2	26	Intron16 + 645	gtaagtgaacacactgctac G/A tgccagacttctgcagac	90
EPHX2	27	Intron16 + 985	gtcatttatcactcatatgac G/A atgaaatgaccccaatgca	91
EPHX2	28	3'flanking + 12	aggtgqcccttaacacaaatct T/C gcatggtgagcagcattgt	92
EPHX2	29	3'flanking + 374	tggtcagcaggaatgcacgg C/T atggggatgaacatttccc	93
EPHX2	30	3'flanking + 544	tagccacctgcctttctccc G/A gcttccctagcagagtttc	94
CAAT	1	intron1 + 429	ctcggaagagctgagctcagg G/A agacagctgtcccccgggtg	95
CAAT	2	3'flanking + 626	cactgacctccttgccctga G/A agaaggccggctcctgtgct	96
NNMT	1	5'flanking - 228	ataattttcctgacgagctc A/T agtgcctcctcgtgtaca	97
NNMT	2	intron1 + 44	ccccactaatgtgagtcata T/C agatggagctcagggcacg	98
NNMT	3	intron1 + 149	ggataaaaacgaatattggt A/G tagcgattccacagtttaca	99
NNMT	4	intron2 + 158	agataggcccatgtgtgtgc G/A tgttagtaaatttgtgtatg	100
NNMT	5	intron2 + 433	gctgtagccatccaaagccta T/C agaacttgctgtgagtggtg	101
NNMT	6	intron2 - 3064	atcatctgactggtaaatc C/T agttctgtgtaactcaagt	102
NNMT	7	intron2 - 260	atttcatgggggaagtcca T/C ggtagaagagaggtcttagg	103
NNMT	8	3'flanking + 71	ggctcagtggttggggccca A/G tgggtcatotaggacgggac	104
PEMT	1	5'flanking - 390	aaagagtgaaatggctgcggg G/A ggtcggagagagagcatgg	105
PEMT	1	exon1 - 4	agctcagcagacctcctggc C/T gttgggtgagctcctttcc	106
PEMT	2	intron2 + 39	actgtccagacgggagatc C/T cactgcttggtagacccac	107
PEMT	3	intron2 + 1317	accgtcccccagctggcccca G/A cctcctgaatgggctctg	108
PEMT	4	intron2 + 1355	ctggagccaggtgcagccg A/C agtgcctggccatccaggcg	109
PEMT	5	intron2 + 5925	gtccagggcactgtggcccta C/T gttggagcttccagtttcca	110
PEMT	6	intron2 + 6028	ggcagtggtccaaagacacg G/C atggactcctcttctccac	111
PEMT	7	intron2 + 6078	atctgtacccclcgccgactc C/T accgtgcttctgtgccatcac	112
PEMT	8	intron2 + 6089	cggcgactctaactggcttc A/G tgccatcacccccagcaat	113
PEMT	9	intron2 + 6379	tcaggtgtcccccctccat G/A cctcctcaccctgcccctc	114
PEMT	10	intron2 + 7339	ctctaaggaatcctgccaaga C/T ggcagatgcacacgggtca	115
PEMT	11	intron2 + 7619	ctcctgcacatgtgtccag A/G gaggaaaggcatltagacag	116
PEMT	12	intron2 + 8858	ggcatgtgtgtgtgtgtga T/G gtgtgtgagtggtgtcatgt	117
PEMT	13	intron2 + 9029	tttctggacacgaagagctc G/A tctctgtgacagggcctctt	118
PEMT	14	intron2 + 9056	qccagggcctcttgacttg C/T gggaaaagtgcaggtgaagclg	119
PEMT	15	intron2 + 9512	ctgagctgggcagcagcatt A/G ctctgtgtgtgtgtgtgt	120

遺伝子名	No	存在位置	配列	配列番号
PENT	16	intron2 + 9523	aqcagcattactctgtgtgc T/C gctggcactggcctggtggg	121
PENT	17	intron2 + 9622	gacaaagtgtacaacaagggt G/A tctcgaactgggtcagctca	122
PENT	18	intron2 + 10776	ccattcctgggtctctctttg G/A aggtctgaatgaattccatg	123
PENT	19	intron2 + 10912	totgccccactttgtctcaga G/C gtgcaacaaggccttcaggga	124
PENT	20	intron2 + 11590	ggacactggcctgatgcage G/C gtgtgtgtctctctcttcag	125
PENT	21	intron2 + 12090	ggccaggccaccctaccag G/C ctgagtcocaccctctcagc	126
PENT	22	intron2 + 12263	tcaccgccttccagatgga G/A cgggtctgctcatgggactta	127
PENT	23	intron2 + 12448	totgtccocctctctgtgott G/A tagtttctctgggtataaatac	128
PENT	24	intron2 + 12730	tgggaccagtgccgccacca C/T ggcccaaggacctgtgtctc	129
PENT	25	intron2 + 13240	gggtccaggcacacagcgg T/C ccagctacacctgtctcgttt	130
PENT	26	intron2 + 13494	tcctgtgaactcagagatgg T/C acctccctgcgaggtggggc	131
PENT	27	intron2 + 13817	aactctccctctgtctgtgag A/G cagatcttgagacctcggcc	132
PENT	28	intron2 + 14773	ccgcctctgtcttcactgcc C/T ctatgcctctcactgcctgg	133
PENT	29	intron2 + 14951	gcctcagggccctccacc G/A gagcctggggtgcctcaca	134
PENT	30	intron2 + 16896	gctgtgactgtcttgagac T/C ggggtcttgccgggctgtgtg	135
PENT	31	intron2 + 19439	ccaggagcctctgagggcagc G/A ggggtctctcaccacacac	136
PENT	32	intron2 + 19559	attttgtcagcatgacagt C/T cctttcataatgaagcaagg	137
PENT	33	intron2 + 20051	acagcactgcgggagccagc A/G catctgcagcccatcttcat	138
PENT	34	intron2 + 20816	tggactctctggcgtccatc C/T agccacttcagtgccagctg	139
PENT	35	intron2 + 21196	ggctggctgggcccctgggat C/G atcgtgacaggtcttagtg	140
PENT	36	intron2 + 21528	acaggtcgaggccgaggtc G/T ggggtggggccggctgagc	141
PENT	37	intron2 + 21596	ccgtctccctctgtctgtgc C/T gtacagagaaggtgtccact	142
PENT	38	intron2 + 22672	agcctccactgccttctgtg C/T tgaggggagggggccgggtc	143
PENT	39	intron2 + 22713	tataagctgtctctcttctgt A/T ctgaaaaaccacaacotct	144
PENT	40	intron2 + 23010	tccggggcagcggggaggga G/A ggcgagtggttcccccagct	145
PENT	41	intron2 + 23588	gtgcaggcggcctgcaccc C/T gcagccaggtctggggcga	146
PENT	42	intron2 + 23627	gcacacgcctcagccagga C/T ggttgaagtgaggacgcttcc	147
PENT	43	intron2 + 23941	tqaggggttggaactotaca G/A aggagagtggaactcagggg	148
PENT	44	intron2 + 24091	gacacctcttcaactgtcagc G/T ctgagacacgcccctgcct	149
PENT	45	intron2 + 25348	caggccaggttggaatccatc G/A tagatgaagagcatctcagc	150
PENT	46	intron2 + 25603	taagcagtttaacctatgc G/A tgatgaataatccacacga	151
PENT	47	intron2 + 31540	cctcaggtggcaggaacac T/C gtgaggagcatgaaactgtc	152
PENT	48	intron2 + 31637	gtgggtggggacgccaggac G/A gtgaggggcttcaaggtgtg	153
PENT	49	intron2 + 31642	ctgggacggcaggcgtga G/A ggggttcaaggtgtgtttgt	154
PENT	50	intron2 + 35593	gggtgagctgaagagctgg G/A gctcgggagcaggtggtca	155
PENT	51	intron2 + 35647	aotttgaggcacaccgcac C/A tgtccgtgcgtgagggagac	156
PENT	52	intron2 + 35862	tcacagtggttggtctgttcc C/T cgtctcagccgagcactcag	157
PENT	53	intron2 + 35882	ccgtctcagccagcactca T/G cggccaggggtggttggaatc	158
PENT	54	intron2 + 37141	ccacaggccggatgccttga T/C acttctcagctgcagggtg	159
PENT	55	intron2 + 38862	tggagagaccacctcagaca C/G caaggacgggcatgccatgg	160
PENT	56	intron2 + 38872	acctcagacagcaaggacgg G/T catgccatgggtcccggcag	161
PENT	57	intron2 + 39140	atgtctcaaatctccctccc C/T gggaaatctaggcacaggto	162
PENT	58	intron2 + 39635	caggcccaggagcaggtggg G/T cctcctcacaggagcagggc	163
PENT	59	intron2 + 39713	actctgagcatgctggtcc C/T tcttcttctccaggcagca	164
PENT	60	intron2 + 40436	cctggttctgtcttcggaccc G/A qagggcagcagaggaagcct	165
PENT	61	intron2 + 47485	acaatgactgttgagccct C/T gaggcaggtgtgtcacgtgg	166
PENT	62	intron2 + 48131	actgggggatcctgaatccc G/A cctcctgatgccagtgaggc	167
PENT	63	intron2 + 48558	cacagctgtaactgttaagc C/G acagccaactcttgcaggag	168
PENT	64	intron2 + 48702	gagatggggcggttcggga G/A gcaaaagcaggaagggcagaa	169
PENT	65	intron2 + 50302	gcattgtgatgggcagaggc T/C gttcccatctgagtgaggcc	170
PENT	66	intron2 + 54102	ggccgcgtgctcctgcagcc A/T tgggtctctctgagcagct	171
PENT	67	intron2 + 54220	cccagggaacgatcttctcc G/A ccagaggtctcttctctgct	172
PENT	68	intron2 + 54371	gcagataatgtgcagctggg G/A tgcattgtggttcttctccc	173
PENT	69	exon3 + 79	tggcctgtactctcttaagc G/C tgcacctctgtctcctgaac	174
PENT	70	intron3 - 6796	ggaggagtoaggttcttac A/C gatggtggctcccagcttcc	175
PENT	71	intron3 - 6636	ttttctctctcaccttttg T/C gttcagaggcagaggtgtgc	176
PENT	72	intron3 - 6448	gttgggcaaggctctgacag G/A accctgggaccagctcctg	177
PENT	73	intron3 - 5218	ggagccctgggtgaagaagc C/G ttacgaccaagcctgagag	178
PENT	74	intron3 - 4824	ggacagcccggtgtgagc G/A gctgcatgaagcagggagg	179
PENT	75	intron3 - 4249	tcaccagagtgatttctccg C/A ggcaggtgctcgggtaacc	180

遺伝子名	No	存在位置	配列	配列番号
PEMT	76	intron3 - 4230	gaaggcaggtgctgctgggtag C/T cactgggcccgggtccatgag	181
PEMT	77	intron3 - 4182	ggagagtaaggsgtgggggg G/A cacttaggacagggagctg	182
PEMT	78	intron3 - 3369	ccaggtggggccgtgtgcct G/C tggcctggtgtggggccag	183
PEMT	79	intron3 - 2625	cagggaaagctgggcccctgaa C/T gagctgggcttttggggccac	184
PEMT	80	intron3 - 1200	attattgtgagcatgggaag A/T gcacatttgggtcacacatgt	185
PEMT	81	intron4 + 606	gcctggctagacgcccacca A/G tgaccctgatgatggagca	186
PEMT	82	intron4 + 1229	tttggttccaggaaagggggac G/A gcagccagggagcgtctgcat	187
PEMT	83	intron5 + 716	atggagatgtctcccccg C/G gggtaagagacgtgggtc	188
PEMT	84	intron5 + 1537	ctctgggggagcgcataagcc G/A cctccagagggacatcagcca	189
PEMT	85	intron5 + 1718	gggttccaggtgtctgagc T/C ccccgccatgtaggaccca	190
PEMT	86	intron5 + 2695	ggctttgggggacccctggac C/T catttttaqaaacacgcctt	191
PEMT	87	intron6 + 140	ccagggtccccaggtcagag C/T ggcctaggttagcttacaatg	192
PEMT	88	5'flanking + 179	tacttagggggcgtcagggg C/T tcacctggccatggccatgg	193
PEMT	89	3'flanking + 394	gatgacactgtcattccctaa A/G tgaatggccctgtgtgtgac	194
GSTM3	1	5'flanking - 144	ccacgcgcgcattagtcgc G/T cctgcgcacggccctgtgga	195
ALDH5	1	5'flanking - 2808	cgttgcactgtaggactctc C/T ccacgtccccctaa-ccccatc	196
ALDH5	2	5'flanking - 2575	gcacttccccggatagaga A/G ggtccgggtccttccgctgt	197
ALDH5	3	5'flanking - 2537	tctgggtgaactgtaaaaaa C/T tgcctgtattcaggaggata	198
ALDH5	4	5'flanking - 940	cttcaagtaattctgggaaca C/T taccctctgttttaattttca	199
ALDH5	5	5'flanking - 765	tgggaaagctgaaaaagggat G/T ctgagacctctgcttggggg	200
ALDH5	6	exon1 + 183	cggacgttcaaccctaaccc T/C ggggaggtcattgggcagt	201
ALDH5	7	exon1 + 257	cgtgaaagcagccgggaag C/T cttccgctcgggtccccat	202
ALDH5	8	exon1 + 320	gcggggcgggctgctgaacc G/T cctggcagacctatgggagc	203
ALDH5	9	exon1 + 605	acttgcccccgcactcgcga C/T aggcacacactgtgttatga	204
ALDH5	10	3'flanking + 1527	aaagtgaactgtaaagccc G/A tagagaaaaactctgtgttc	205
TGM1	1	Exon2 + 179	tcccgcaatgcggcagatga C/T gactggggacctgaaccctc	206
TGM1	2	Intron9 - 611	acttaccactctgtctctc C/T tgcaggcctcttctctgtca	207
TGM1	3	Intron9 - 272	cgcacacatctgtaccctgcc C/G ccacctcccagcagagcagc	208
TGM1	4	Intron10 + 54	tcaatcatgggttctctggt C/T ccaacttcaacgctgaactga	209
TGM1	5	Intron10 - 51	aggaggcgggagtcaggcc A/G ccttcagaccctctggtcta	210
TGM1	6	Intron12 - 47	gggagtccttgggggaagcc T/G catgtagggagcaggcctc	211
TGM1	7	Intron13 + 72	ggataaggacatcagaggtg G/A ggcgttaagccagcagcagc	212
TGM1	8	Intron14 + 1671	atctottaccacacccccca C/G catggtggggaggttctca	213
TGM1	9	Intron14 + 1691	ccatggtggggaggttccctc G/A tcttaagggatccggagagc	214
TGM1	10	Intron14 - 1634	tcctctgcttccctctctcag G/A gagctcagaaacacctcaa	215
TGM1	11	Intron14 - 1459	ggaaacccctcagaaacagg T/C tcaagcccaaatgctttgco	216
TGM1	12	Intron14 - 801	cagaatacaaaagtgggatg G/C gagcacaagagtcocgttag	217
TGM1	13	Exon15 + 233	ctcgaggtggagcttagccc T/C gtgcccaggagcaaggagct	218
TGM1	14	Exon15 + 369	ggagctcagttctcacttgca C/A tgggggacacagacctaata	219
GGT1	1	intron1 + 85	ttatccagtaaggtggctcc G/A tcaccttttttcttggggg	220
GGT1	2	exon3 + 68	gacggccaggtccggatggt C/T gtgggagctgctgggggac	221
NQO1	1	intron 1 80	agggaggtttagggggttgg C/A ctgaatttttcttccctgact	222
PIG3	1	5'flanking region -47	gggaaggaggaaaggaaaga G/A ggggaggggtggttctgctta	223
PIG3	2	intron 2 243	taacaocggagcgcagcaag A/C agtcccagcttcttagaate	224
PIG3	3	3'flanking region 282	agcaggccccagccctgccc G/A ctactcaccctgggcccacc	225
NQO2	1	5'flanking region -434	ttttctgttgaccacggacc C/G tcattctgtaacggggatac	226
NQO2	2	5'flanking region -406	gtaacgggataccagccag A/G gatggggagcgggagcgcc	227
NQO2	3	5'untranslated region -102	tcctgcggtcctactgagg A/C gtgcgctggtcggaaaggtga	228
NQO2	4	intron 1 1919	tcactcaaatagagctgagt T/C agtccactcagctctggacc	229
NQO2	5	intron 1 2004	acaaactcacatgccaccag C/G catatgatgtaaacatgtac	230
NQO2	6	intron 1 3391	aaagcagagggctgtgcagg C/T gccctgcccctaggttagg	231
NQO2	7	intron 1 3456	caaaagcctcatcctcaggg C/A ggccaactcttctgttttag	232
NQO2	8	intron 1 3595	actgccagcttttaggttca T/C tcttgttaagtgttctggtg	233
NQO2	9	intron 1 3596	ctgccagcttttaggttcat T/C ctgtgaagtgttctggtgt	234
NQO2	10	intron 1 3598	gccagcttttaggttcattc T/C tgtaagtgttctggtgtca	235
NQO2	11	intron 1 3651	ccctgcgctttgaagggatg A/G atgtgccctctccacattc	236
NQO2	12	intron 1 6036	tgtgtatnnggttcaactgat C/T ccccaagctctctgtgatac	237
NQO2	13	intron 2 14	atggcaggttaattatcaact A/G ttggggagtaagacatltttt	238
NQO2	14	intron 2 192	gccagctggaagtgtataaa C/T tatctggaattatctgttt	239
NQO2	15	intron 2 635	cacctgttttagcacctagc A/C ccacccctggcctctgccca	240

遺伝子名	№	存在位置	配列	配列番号
NQ02	16	intron 2 685	agtagcaccctccccacc G/A gctgtgacaaacaaatgt	241
NQ02	17	exon 3 139	ctgatttqatgccatgac T/C ttgagcaggggacacagac	242
NQ02	18	intron 3 36	aatgctctatttataaaac T/C atctttatgtttttacttt	243
NQ02	19	intron 3 728	aaagtgggaataaaacacaa T/C ctagtgcacaaaagcaggtg	244
NQ02	20	intron 4 1577	tgccctgtcacaccccttcc C/T gacaccagccctttctttac	245
NQ02	21	intron 4 1832	tcggccggccacgtggagcc C/T gcttctctctctgcaaacac	246
NQ02	22	intron 4 2583	tggtgttacgacagctcct C/T gtccctctctgtctcccca	247
NQ02	23	exon 5 330	ctgtactggttcagcgtgcc A/G gccatctgaagggctggat	248
NQ02	24	exon 5 405	atcccgaggtctacgattc C/T ggtttgctccacgtatgtgc	249
NQ02	25	intron 5 21	gtatgtgctcttgataagg A/T toaatatggatagttggagg	250
NQ02	26	intron 5 253	atggcaacaaagggagtggtg T/C caggtgtcaggtgacggggg	251
NQ02	27	intron 6 2435	ccccccttaatacatttaac T/C gaattgtatgaacaggtgt	252
SULT1A1	1	5' flanking region -1597	gcagagtanagggactcact C/G aagaagagggaactgtgggggt	253
SULT1A1	2	5' flanking region -1491	gaggggttatctcatgaaga G/T tccaggaaaaggtaaaagatt	254
SULT1A1	3	5' flanking region -1376	cggtttcatatgttactgat C/T atacaatgagatcctaggtg	255
SULT1A1	4	5' flanking region -1375	ggtttoaatgttactgata A/G tacaatgagatcctaggtga	256
SULT1A1	5	5' flanking region -1370	catatgttactgatcataca A/G tgagatcctaggtgaaacct	257
SULT1A1	6	exon 1B -65	aacccctgcatccccacaca G/A caccacaaatgaagccactgc	258
SULT1A1	7	intron 1B 442	gaagccacctgcctaggcct G/A tgcctttgctgagtcacag	259
SULT1A1	8	exon 1A -197	gtcgggggtccacagaggaa A/G tggtagacaaagggcgtg	260
SULT1A1	9	exon 1A -159	ctggctggcaggagacagc A/C caagaaaggtcctagagcttc	261
SULT1A1	10	exon 1A -95	gagaccttcacacacccctga T/C atotgggccttgcccagca	262
SULT1A1	11	intron 1A 60	ctggttttcagccccagccc C/T gccactgactggcctttgtga	263
SULT1A1	12	intron 1A 69	agcccaagccccccactga C/G tggtttgtgagtgccggca	264
SULT1A1	13	intron 1A 174	tgtgtgtgtgtgttaagggaa G/A ggctgtgtctgtggccctga	265
SULT1A1	14	intron 6 11	catgaaggaggtgaagaccac C/G tgtgaagcttccctcactgt	266
SULT1A1	15	intron 6 17	ggaggtgagaccacctgtga A/T gcttccctccatgtgacacc	267
SULT1A1	16	intron 6 35	gaagcttccctccatgtgac A/T cctggggggcggcacctcac	268
SULT1A1	17	intron 6 71	ctcacaggagaccacacaggg T/C caaccaagccccctcccttg	269
SULT1A1	18	intron 6 108	ttggcagccccacacagcagg C/A ccggattccccctcctgct	270
SULT1A1	19	intron 6 111	gcagccccacacagagggccc G/A gattccccctcctgccttc	271
SULT1A1	20	intron 6 270	ctccccgcaaaaaggtgtgc C/T acccaggggcacaagtcactg	272
SULT1A1	21	intron 6 488	ttttacttttctgaatcag C/T aatccagacctccactgagg	273
SULT1A1	22	intron 6 509	aatccagacctccactgagg A/G qncctcctgctcctcagaacc	274
SULT1A1	23	exon 7 600	ccctctgtgtgtcagaaacc C/G aaaaaggagattcaaaagac	275
SULT1A1	24	exon 7 645	gagtttgtggggcactccct G/A ccagagggagaccctggactc	276
SULT1A1	25	exon 8 902	gctgtgagaggggttctgtg G/A gtcactgcagagggaggtgtg	277
SULT1A2	1	5' flanking region -547	tgtttctttctgtgtctatg G/C atccatgctctgtccaccc	278
SULT1A2	2	5' flanking region -425	tgtgggttgcaatgggcccag G/A acccctggcacccttcaagac	279
SULT1A2	3	5' flanking region -358	ctttccagggcctgcctatc C/T cagctttctccttcttgcct	280
SULT1A2	4	5' flanking region -355	tccagggcctgcctatccca G/T atttctccttcttgcctggg	281
SULT1A2	5	5' untranslated region -28	actcggggcgaggaggccac A/G agggcaggttcccaagagcc	282
SULT1A2	6	intron 1A 85	ctgactggcctctgtgagtg G/A ggaagtcactgaagctccc	283
SULT1A2	7	exon 2 24	gagctgatccaggacatctc T/C cggccgcccactggagtaact	284
SULT1A2	8	intron 2 34	gccacccacctctccagg T/C ggcagtcaccacttggcca	285
SULT1A2	9	intron 5 77	cagcaacctgtgtcggcag T/C cccctggccgcttctccagtg	286
SULT1A2	10	intron 6 684	actgggggtcccagggggtcga G/C gagctggctctatgggttt	287
SULT1A2	11	3' untranslated region 895	gctctgagctggagagagggg T/C lccctggagtcactgaagag	288
SULT1A2	12	3' flanking region 98	cctccccctccagctcctc A/T acttgcctctgttggagag	289
SULT1A2	13	3' flanking region 817	caaatgaotcggggttgc C/A aggtgtccagggttgcacaa	290
SULT1A2	14	3' flanking region 1006	cctctccccctggagctgct T/C taccgctgtggggcgcat	291
SULT1A2	15	3' flanking region 1464	tcccgtagccaggcaagtt C/T ggtgaccagagagcagccccc	292
SULTX3	1	intron 1 332	cctgcttctcctttacctg G/T ctggtgtgtgacctcggac	293
SULTX3	2	intron 1 1167	taggaatggotaaggtgtgc G/A ttggttctgtgaccactca	294
SULTX3	3	intron 1 2872	cattctcactgatgcagacg G/A aagcttctgggctcggggt	295
SULTX3	4	intron 1 6242	caccttggttttaccagc A/G tggaaacattttaccggaat	296
SULTX3	5	intron 1 6601	gcgtgggttcttggagggag C/T gaggagagagtgagggccc	297
SULTX3	6	intron 1 6768	agcttgaatgagccagact C/T tcttgggacctgttgacccc	298
SULTX3	7	intron 1 6905	agtacttcttctatcctcc C/T catctcacaactttgccaat	299
SULTX3	8	intron 1 7464	gccaggtaccttgagagac G/A acatgaacacagccagcagc	300

遺伝子名	No	存在位置	配列	配列 番号
SULTX3	9	intron 1 7833	tgcttcggggtggggttggc G/A ggggcagctgtgtccaggc	301
SULTX3	10	intron 1 8189	cgactcggggcccttaatgc C/T gcacaccagagcctccttc	302
SULTX3	11	intron 1 8316	ctatcacacaaggcgaggc C/G tcttcccttgaggcagagc	303
SULTX3	12	intron 1 8617	agacagaggtggggccaa C/T cagggttgccggagcttcct	304
SULTX3	13	intron 1 8631	gocaaagccagggttccgga G/T ctctctgactggcaggcc	305
SULTX3	14	intron 1 9493	tttctcttttagagcttcc G/A tctgtctctgtgtcgaggc	306
SULTX3	15	intron 1 10306	caagcggggagcctgaatgc C/T ggaagtgtgagggtggcga	307
SULTX3	16	intron 1 11987	tcataaataatgatatac T/C acaacttttggaaatttga	308
SULTX3	17	intron 1 13085	ctctgtcccggtgttgaga C/A aggcacatgccctagagtcct	309
SULTX3	18	intron 1 13208	gccatgccctagagctcctgc G/A gacttccaccccaaacagc	310
SULTX3	19	intron 2 700	gaaccatctgggagctgttc C/T gtactgcctgacccagggc	311
SULTX3	20	intron 2 818	agccatagtagtagccagc G/A atcagcgtgggaggaggc	312
SULTX3	21	intron 2 1677	actccacttccctgaacc C/T accccttccctccctctctg	313
SULTX3	22	intron 4 4954	gggtgcccgaaggcggaggc C/T tgggatggctcaagacgtga	314
SULTX3	23	intron 5 3632	ccagcgcactcccccacag C/T ggcacagaaacattgtctt	315
SULTX3	24	intron 5 3662	acattgtcttttaagggttc C/T gaagtgtgcataaagaaa	316
SULTX3	25	intron 6 1874	ctgtctctcagagagctgac A/G atggaaagaattctaaacga	317
SULTX3	26	intron 6 2133	agaccggtgctgcagttta T/G cccacagctcagccctcct	318
SULTX3	27	intron 6 2524	gaaagggccagggtgctgc T/C gatgcccaagagcagtcact	319
SULTX3	28	intron 6 2573	agatcatactgcctcctggg A/G tgtttattaaacaactgcca	320
SULTX3	29	3'flanking region 12	gttcccggtgtgtgctgag C/G gttttgtcttctgggggag	321
SULTX3	30	3'flanking region 445	tccaaagcctgtcttccctga T/G ttcctgtggaaggagagctoo	322
TPST1	1	5'flanking region -298	accgcccccatgcccagct A/C attttttttgtattttttt	323
TPST1	2	intron 1 3520	agaaaagcagattaatgtaa C/G agtgacgcttagacaacaa	324
TPST1	3	intron 1 3610	gggagaaagagaatatagca A/G ctattaacacacaaataatt	325
TPST1	4	intron 1 20828	tattgtctgcacccctggtca A/G tgtgtctctgctgataagtg	326
TPST1	5	intron 1 -6761	aatataaactatttctgta T/C aattctagaggggccagaga	327
TPST1	6	intron 1 -544	taagcaaaagtgaattttta C/T gtttttagtggtttatggtt	328
TPST1	7	intron 1 -526	taagttcttagtggtttatg G/T ttggcagtttttcccccaca	329
TPST1	8	intron 1 -234	tcagacatttaataatgca C/T atgtttcagctaaacottttt	330
TPST1	9	intron 1 -48	ttatagtggttttaagcag A/G tttctaaaaaatttaataa	331
TPST1	10	intron 2 -18944	aaacattagaactgggaag G/A ttaaaaaatctttagtctt	332
TPST1	11	intron 2 -18687	tatgtgacccctaataacat A/G tttccttaaaactagtaca	333
TPST1	12	intron 2 -18501	ttggaagglacttaattgta A/G gtgcctgaaaacacaggtta	334
TPST1	13	intron 2 -159	gaatgggatttccctcagt C/G ctgcccactgctgctcttg	335
TPST1	14	intron 2 -19	acgtgttgccctaaactaac G/A cctgattttgtttttccaggt	336
TPST1	15	intron 3 158	tgggtggggaagaaagatcag C/G gcttgaggactgttqatttt	337
TPST1	16	intron 3 3779	agcaggcgcagctcaccctcc C/T ggcacacccatgtgttacc	338
TPST1	17	intron 4 292	gttatttttcatattgaa C/T atgaaatatttcagctgaaa	339
TPST1	18	3'untranslated region 1518	gtgtctgtacatgttctaa T/G gttttgtagaacacgtgtgc	340
TPST1	19	3'flanking region 264	acggtgcttgccctgcatta C/T cttttgttagtgaattttt	341
TPST2	1	intron 2 578	tcacctatcctcctcactgc G/A aggatgccaggatacctccc	342
TPST2	2	intron 2 789	cttaagccatcgtgcaggtc A/G ttgctgtcttctgctcactt	343
TPST2	3	intron 3 2009	cccaggtggagtgtagtgg T/C gtgctctcggtcactgcaa	344
TPST2	4	intron 3 2017	ggagctgtagtggtgtgatot C/T ggtcactgcacacccccc	345
TPST2	5	intron 3 2035	ctcagctcactgcaacctcc G/A cctcccggttcaagcagtt	346
TPST2	6	intron 4 104	aatgttcagttctctaatte C/T tggctatctgatttttctct	347
TPST2	7	intron 4 379	taataaataaactattggt C/T oatttctgtcttataaggt	348
TPST2	8	intron 4 588	tactgagcctgatacttct C/T ggtttaaagccatctctcac	349
TPST2	9	intron 4 626	cacccagcctcctgagtag C/T taggactgcaggtgcacgce	350
TPST2	10	intron 4 718	cccaggtggtctagaaacc C/G tggccgtaagggtgcccct	351
TPST2	11	intron 4 873	gttgatggccttatttatat G/A tttoaatcagctttotagt	352
TPST2	12	intron 4 949	caaatatttgaataaggag C/G gaagcctgaggaagagcttt	353
TPST2	13	intron 4 1033	taagctcagcattttctgag G/A tgtgtgallllaggaala	354
TPST2	14	intron 4 1051	gggtgtgctgatttttagaa A/G taaacagttatgtattgaa	355
TPST2	15	intron 4 1356	gattcaacgtacataccagc C/T gacattcagaggtgaatgac	356
TPST2	16	intron 4 1707	gtctccttaaaaggtggctc G/T ctgcccctgggttgcacag	357
TPST2	17	intron 5 215	aagaccagcctgacaaaac G/A tgaacacccctgtctacta	358
TPST2	18	intron 5 341	tgggagggcagaggtgcag G/A agctgagatcacgccttgc	359
TPST2	19	intron 6 31	ggactcactgggggttccc G/A ctgctctgggtgcccgcg	360



遺伝子名	No.	存在位置	配列	配列番号
TPST2	20	intron 6 273	gtttgtctgaccctgggggc A/G gggcaggaagcaccactatg	361
TPST2	21	intron 6 693	aaagggattttttgaactt G/C qtaattcaaaagttaaagat	362
TPST2	22	intron 6 1635	tcttggttacagagtttgccc T/G tgaacaaacatgagtccttc	363
TPST2	23	3'untranslated region 1147	cttccccactttcagatctc C/T gcaaatgacttcattgcacaa	364
SULT1A3	1	exon 8 843	cgtctcgatcggaactatgc G/A gagaagatggcaggtgcag	365
CST	1	intron 1b 6302	agagctccccagagaggaact A/G tgaggtgcgatgatgcata	366
CST	2	intron 2a 1004	gagtgagacccccatctctc C/T aaaaatttttttaaaaagta	367
CST	3	intron 2a 1395	atgootaagtttacagtagc T/C aggcaggaagacacaccca	368
CST	4	intron 1d 473	ccagagcctgaggttggtgc T/A ggggccccctccatggctgcc	369
CST	5	intron 2b 726	ctatctctccagtgcccttc T/C gtccctgtctggaccctgct	370
CST	6	intron 2b 745	ctgtccctgtctggaccctc C/A tggggggccacagagcaggg	371
CST	7	exon 3 85	tcactagtcttctgctgctg G/A tgaactcctatgcccgtccc	372
CST	8	intron 3 308	tctgtgaggtcagggagttc G/A egaccagcctggcacaacatg	373
CST	9	intron 3 853	ttttgtcctatuaaatggca G/A ttctatgtggcccaagctga	374
CST	10	exon 4 198	gaagcagatgacccggcccaa C/T ggtcagcggggggagtgcca	375
SULT1C1	1	intron 3 2280	gcaaattttttggtattttta G/T tacagtcagggttttaccat	376
SULT1C1	2	intron 3 3742	ccagatctcacttttctggca G/A attocctgaatttgcctccc	377
SULT1C1	3	intron 3 4453	ttgataggggttttccctca C/T ttgttttgtaattttgtata	378
SULT1C1	4	intron 3 5234	gaaaagagcagtagagggcag G/G gagctttgcagttctcttaa	379
SULT1C1	5	intron 3 6175	tggttggaaggaaggtgagg G/C agtccctctcttctctggccc	380
SULT1C1	6	intron 4 205	acatggaagcagagatccaga T/C tgaatgtttggagggaaacta	381
SULT1C1	7	intron 4 408	aggtcacgcctgttaatccca G/C cactttgggagggccagggcg	382
SULT1C1	8	intron 4 429	caactttgggagggccgagggc G/C gtggatcacaaagtcaggag	383
SULT1C2	1	5'flanking region -110	tccgtttaactcaagagaaa C/T ggaaggggtggaaagggacc	384
SULT1C2	2	exon 1 15	acactaatggccttacacga C/G atggaggattttacatttga	385
SULT1C2	3	intron 1 297	gtagactgtttattttatc A/C ttcccaatctagggccttat	386
SULT1C2	4	intron 1 363	gagtggtgagctagaaaag T/G gatcctgagctctgatttggc	387
SULT1C2	5	intron 1 2300	gggttactatcacagagccac C/T acctcaggaaggtgacttc	388
SULT1C2	6	intron 2 455	aaagacttggaagcaaataga T/G aaaaaaaatcctagaant	389
SULT1C2	7	intron 4 55	caaaatctccaaacacccca G/A aagganagaatcttttcttt	390
SULT1C2	8	intron 4 111	ctgccttctttaatggaaca T/C tctcacttctcttcagggaat	391
SULT1C2	9	intron 5 1657	cttgtgtttactttgtttt T/C aottggttagaaaagtgtgt	392
SULT1C2	10	intron 5 2082	tctgtctctagagatggagg C/A gtcccaacagccacagtgtg	393
SULT1C2	11	intron 6 933	agctactgaacctctcccaa A/G taactgtattttcaggggagc	394
ST1B2	1	intron 1 80	actgtccataaaatcatta C/T cattctaataaaagttaata	395
ST1B2	2	intron 2 -352	aacattttaaatgtcaattta T/C agcaatgacaggtataata	396
ST1B2	3	intron 2 -85	attacataatgtcacaatat G/A tcttgaaaaactggttgcca	397
ST1B2	4	intron 4 460	gtacttgacattaaaaata T/C ctgatgtttatatatocata	398
ST1B2	5	intron 4 470	ttaaaaaatctctgatgttt A/G tatatccataaatagctaat	399
ST1B2	6	intron 4 518	tttaagattgtctcatatt C/G ttacttccctttgttactaa	400
ST1B2	7	intron 4 616	aatgtttatgaaaatagact T/C ttactctggttttagtgccct	401
ST1B2	8	intron 5 58	ctgcctcatgctctgaaaag G/A ttgatatttgccttccaaact	402
ST1B2	9	exon 6 612	taatagaatccaaaggagga A/C atcaagaagatcattagatt	403
ST1B2	10	intron 6 582	aatacattacttccatttaa G/A taqtctgtttatttgggtt	404
ST1B2	11	intron 6 3130	agatgtataaaattatttcaa A/T ttttaaaagcctgaaaaatt	405
ST1B2	12	3'untranslated region 907	tttaaggtgtctaaatcaca C/A atctgaagaaaataagagatc	406
ST1B2	13	3'flanking region 50	tcagatccccagttttgttcc T/G ttgattctgagtttccaaa	407
ST1B2	14	3'flanking region 328	tttgaccacaggacactgtgt T/G ccactgctgtctaccagatt	408
ST1B2	15	3'flanking region 446	gtagttcagattttggaaa C/A ttttttctatctatcaccta	409
CHST2	1	5'flanking region -260	agccggacagtcgcgcgggc C/A gtgacccgggggcgcctccc	410
CHST2	2	5'flanking region -56	gcgctggggaccagccggcg C/T gccggcctcgaggtcgccgc	411
CHST2	3	3'flanking region 218	aggagtgaaacacatctttg T/A attctaaaggcagaaaccaa	412
CHST2	4	3'flanking region 383	gaagagacaaatgttttggg G/C ctgaggtgtgttcagaaaaa	413
CHST2	5	3'flanking region 952	tactgaaacattctgcagaa T/C gttatactatgagaaagaa	414
SULT2A1	1	intron 2 478	ggactgggctctgtacacac T/C tctcttactgtgtgttaac	415
SULT2A1	2	intron 3 382	caaaacctcttaatatctt G/A tttctatctgtctcagacct	416
SULT2A1	3	intron 3 409	tctgtctcagaactgattgc A/G tgactctagagatcgctatat	417
SULT2A1	4	intron 5 249	agotggaattacagggcaa C/T gcaacacacccagctaatt	418
SULT2A1	5	intron 5 395	agcctatgacccacggccccc G/A gccaatctatcagcttaac	419
SULT2A1	6	3'flanking region 33	ttccttgttaaaagttacca G/C ggttggccacgcacggtggt	420

遺伝子名	No	存在位置	配列	配列番号
SULT2A1	7	3'flanking region 46	gttaccaggggttgccacaggc A/G cgggtgggttcacgtcgttaat	421
SULT2A1	8	3'flanking region 199	ttagccaggcgcattggctc A/G tgtctgtaatcccagcactt	422
SULT2B1	1	intron 2 4162	ttctccctctctcctcaccat C/T cgcacacagggtgatctacat	423
SULT2B1	2	intron 3 879	gagggcatccagctctgqgq G/A ctggaccgggggtttgttg	424
SULT2B1	3	intron 4 3882	ttccagcgtctctccttggc C/T gagtgcctccctccgctga	425
SULT2B1	4	intron 5 1780	ccctcagaaaggggtccctt C/T catgtccaaagcagtaaatggc	426
SULT2B1	5	intron 5 1814	taatggctgcacgcatggagc G/A ttgtgggggcatgtgagacag	427
SULT2B1	6	exon 6 789	ccctctctccaggggtotg C/T ggcgaatggaagaaacccctt	428
CHST4	1	5'flanking region -1092	atgaagccttggtgcacatct G/A ctgtgtcgtgccagacotg	429
CHST4	2	5'flanking region -941	ctggcagagagaaacaggaa G/A gagggaagagccacacatt	430
CHST4	3	intron 1 -150	caagaaatgatttgggagag G/T actggtgccattgttgacc	431
CHST5	1	intron 1 -144	ggcctcttaggtttcagcca A/C gacagggtgactcttgacc	432
CHST5	2	intron 2 17	caacgttaagagcgtctctca T/A tgtccagctcctttgtttct	433
CHST5	3	intron 2 139	aatccacgactttgggagg C/A ggagatgtgcggatggatca	434
CHST5	4	intron 3 1829	gactgtatgtctgctattca T/C ataggaacaaataatcatg	435
CHST5	5	intron 3 2037	aaatgaagccacacccacaa C/G tgcagagaaagcaaacaaaaa	436
CHST5	6	intron 3 2134	aagcagctaaattgtgttcc G/A tacaggtgcaattagccagg	437
CHST5	7	intron 3 2528	atggtaaagtctgctcgggt G/A cagtatgtcagcatcctgct	438
CHST5	8	intron 3 2674	gcacttatccatagaaagccc A/G ttctgtgaagactcagcagga	439
CHST5	9	intron 3 7039	ctggctcccgcggccccc T/C gggaccgcagccacgtctga	440
CHST5	10	intron 3 7211	gtagcccccaggacccccca T/G cctcaacatcccattctggg	441
CHST5	11	intron 3 7294	ggagcttccagtggtctggg T/C acccccgaactcttcctccat	442
CHST5	12	intron 4 108	gcagggtcctgcactctgca G/A ggggcaatcacaggtgggag	443
CHST5	13	intron 4 402	agcactggaaaaagtaacagt T/C gcacttgtagcggaggtggg	444
CHST5	14	intron 4 547	ctcctgtcccgcattgagg C/G gaaaggagcagagtgagatc	445
CHST5	15	intron 4 1142	gccccaggtctcatagctcc C/G cattggcagtgctgggattt	446
CHST5	16	intron 5 1187	cactgggcagtaattggggc A/G tgggatgggcagtgaggccc	447
HNK-1st	1	intron 1 139	gtgttttggcgaactgaaga C/T ctccctagttcgcggagta	448
HNK-1st	2	intron 1 1020	acctgagcagaaaaattctct T/C ctctcgtgaaatgaaattg	449
HNK-1st	3	intron 1 1091	nagaatttgaacatocaa G/A gcaacttgcaagtatatctg	450
HNK-1st	4	intron 1 1971	cttaactatttcaaacata C/T gaaacagggcataattggatt	451
HNK-1st	5	intron 1 2096	atttagaatattcatttacc A/C agaaatocaaatataacctg	452
HNK-1st	6	5'untranslated region -91	ctatccagtgacaaaggagaa C/A caagaaccctcagttcagggg	453
HNK-1st	7	intron 2 -530	agtggcggagggcagagaag G/A tcaagtgttcattctcttctg	454
HNK-1st	8	intron 2 -466	gtacacatcttctcagccagt C/T aqaattttaaacacagccag	455
HNK-1st	9	intron 2 -92	acggaaatatttctgctgat A/T ctactgactgaatcacct	456
HNK-1st	10	intron 3 152	catggcctccgttctctcat G/A ttacagaggtgtgaggggag	457
HNK-1st	11	intron 3 312	cacagtggccttatgccttg C/T agcaggggcgcctctcaggt	458
HNK-1st	12	intron 3 1948	tcctttgatgtatcaagttt T/C gtgctgaatgttttoagtgt	459
HNK-1st	13	intron 3 2140	ttacacotggagagagagao C/T gcagcgggtccttaatactgc	460
HNK-1st	14	exon 4 187	agaagcacattcctgaggaa C/T tgaaggtgggcacagccagg	461
HNK-1st	15	intron 4 581	ctgtatcatctccctagctgg G/A atgaggggtgcactctggaa	462
HNK-1st	16	intron 4 615	tctggaaggcctctcacttc G/C taacccccattcttgatcta	463
HNK-1st	17	intron 5 7	gattgttcttaaatggtgtgt G/A tgggtctactgaatgtccac	464
HNK-1st	18	intron 5 123	acctgaagggaactgggtggc G/T tccagacaggcctgtttttg	465
HNK-1st	19	intron 5 721	ataattatgggctctgctta T/C gaaatttagcttcagacagg	466
HNK-1st	20	intron 5 867	tgctgccacagagtcggtg G/A tcaactcctggccactgtttg	467
HNK-1st	21	exon 6 444	ccaggagcattttcttccat T/C gaggagatccccgaaaaagt	468
HNK-1st	22	intron 6 94	ctgagttctgtactttggcag A/G ttgatcggaggaccacagag	469
HNK-1st	23	intron 6 247	catgaaggtgacatcatttt G/A ttaataqaaattagcagcca	470
HNK-1st	24	exon 7 696	aggaggaaccggacagagac C/G cggggggtccagtttgaaga	471
HNK-1st	25	exon 7 870	gaagccctggaggagatgo C/T ccataoatcttaaaagaggo	472
HNK-1st	26	3'untranslated region 1110	tcataatcttttattagaco T/C ggggtcaaccaggtgaagat	473
HNK-1st	27	3'untranslated region 1178	ccacacccctcctttgagga C/T gcccggggtctcccacaggc	474
HNK-1st	28	3'untranslated region 1393	ggagcgtcacacagcgcta G/A gaggcgtttccttcaggtgt	475
HNK-1st	29	3'untranslated region 1452	tgaggttctcctggctagtc A/G ggggtgcttcacccatcact	476
HNK-1st	30	3'untranslated region 1510	qcaaggggctgctgaatc G/C cagagactttttgagcatca	477
HNK-1st	31	3'untranslated region 1696	gggtggtgtgtgttccagg G/A tccatctttccagaatccat	478
HNK-1st	32	3'untranslated region 1829	agggggggttttttacct G/A aqaaggggagtgcttttga	479
HNK-1st	33	3'untranslated region 2211	tcacagctgctgggttctg G/T caacaaggtaggcctggtg	480

通称子名	No	存在位置	配 列	配列 番号
HNK-1st	34	3'untranslated region 2212	ccagcagtgccgcttccctgg C/T aacaaggtaggcctcgtgc	481
HNK-1st	35	3'flanking region 1016	cacacgaagggtgtgcactca C/T ggcctgcaggccaccaggt	482
HNK-1st	36	3'flanking region 1152	gcattgtttgtctatcttga A/C tctccagaagcagggaacag	483
HNK-1st	37	3'flanking region 1291	gccagagccctcagcagcat A/G gtgcagttacagggtcgaac	484
STE	1	5'flanking region -605	caagttttctaaaaataaat C/T gaaagggtgagtgatgtttac	485
STE	2	5'flanking region -536	taaaatttttcaggtctctctt A/G agagtttaaaggcaagggtt	486
STE	3	5'flanking region -231	ctcttttcccaaccctga C/T ggcagacttgggaatttga	487
STE	4	5'untranslated region -64	tgcagcttaagatctgcctt G/A gtatttgaagacataaaac	488
STE	5	intron 1 69	aaatatagaatgaaaattat G/A tattacagagctcttaaaaa	489
STE	6	intron 1 311	caatgagaaaataaagcaag C/G agggtagaaggaggtagaat	490
STE	7	intron 1 655	tctaagaaagtagggactat G/A agaaccctatgtatctata	491
STE	8	intron 1 671	ctatgagaaccctatgtat C/T tatatccacatagtattct	492
STE	9	intron 1 772	aaaaggcaggttggaaagatq C/A aggggggagtagtgcagaa	493
STE	10	intron 1 1715	taaccatcttgcctaacctt A/G tcaatttttagccaaagtcatt	494
STE	11	intron 1 1928	aaatatcatatttcaggaa A/G tcaaaaatctctgacttaga	495
STE	12	intron 1 1953	aaatctctgacttagatacc C/T ggcataataatcaaatgta	496
STE	13	intron 1 2087	aattttgaaagaattgaag T/G tctgtgtgtttttattttca	497
STE	14	intron 1 2323	taggtatgtaggaggtccc G/C ttatatcatagttgttaat	498
STE	15	intron 2 165	ttatttccatgacacaaatt T/G ttacctgttaacttgaatagt	499
STE	16	intron 2 1707	cctaggaccccaacatgagac A/G taatataccatcagtaaaat	500
STE	17	intron 3 850	ggtgtccattccctcaagaa T/G ttatactttgtgttacacac	501
STE	18	intron 4 1653	agtaaacagggtatgataaa T/C ataaataaactgaggccaacg	502
STE	19	intron 4 1899	tacatgaacttagagaaaca A/G gtatgtacacacacacacaa	503
STE	20	intron 4 1930	cacaccaacaataaaattac A/G cagaatgataaaagaatttg	504
STE	21	intron 5 666	ttctgatcatgtagtacaaa T/C tataaagaaataataatgt	505
STE	22	intron 5 982	aggcaaacgagaaaccttttq A/C ctccacacacattatattat	506
STE	23	intron 7 369	agattttattctctctctt T/C ttgagttgaagaataaagt	507
STE	24	intron 7 447	caaccttcaagggttaagtgg C/A aaaaaatagaatttcaaa	508
STE	25	intron 7 672	aattttgctctttgaacctt A/T ctgtcagtgagagtcnaggga	509
STE	26	intron 7 856	ttttcagagaggttttaaac A/G gttgtcttgccttgcacacg	510
STE	27	3'flanking region 218	caagcctcccaagtagctagg A/G ctacagacatgtgcacacat	511
ADH1	1	5'flanking region -55	atcatgtgtggaacttgaat C/T ggggtttatttcaaaacaaaa	512
ADH1	2	intron 1 268	acattttgcgttaagcgata A/G ttatttccaaagctaatcag	513
ADH1	3	intron 3 442	aaatggaggtacatggcta C/A ggtgaatgagcatgacct	514
ADH1	4	intron 6 56	tacaactttgagagatgcatt T/G aggctgcagaatatatgtt	515
ADH1	5	intron 8 74	gtctagcagaaaaatgaaxg G/A tggagaggtgagaaaaatta	516
ADH2	1	intron 2 340	ctattttttaaagcgtgcatt T/C cttaacataagacttaaalat	517
ADH2	2	intron 3 91	aaggcaatgagagacgaag T/G gcttgacacaggtcaccgag	518
ADH2	3	intron 3 205	atgtattgtaccttcaacc A/G ttatgtaccaggtatctact	519
ADH2	4	intron 7 108	acaattgacaaggcaagatt T/C tgaaaacaaatcaaaaataa	520
ADH3	1	5'flanking region -254	tggaggaagagagcaggaa C/G ttgagagaggagggaagagag	521
ADH3	2	intron 2 355	tatgcattcttctatattat A/G caagacaaaaatttttagat	522
ADH3	3	intron 3 32	acactcaggggaacatgcctt G/A gttcaccaacacagattag	523
ADH3	4	intron 4 6	ctgcttgaaaaatgagtaag C/T ttctgtatgctttctttgac	524
ADH3	5	exon 5 453	gcacaccttctccagtagac A/G ggggtggatgagaatgcagt	525
ADH3	6	exon 6 815	ttcgtttgaagtcacgggc A/G gcttgacacattggtatgat	526
ADH6	1	intron 3 249	tgaactcagacttgaagta C/A aaatgagacaaaaattttatg	527
ADH6	2	intron 6 1072	taaccocctatactgtattgc A/G tcaatttctaacaggcagot	528
ADH6	3	exon 7 885	gtctgtgtgtgtgtgtgtgt G/A ttgcctgccaggtttcaact	529
ADH6	4	intron 7 1292	gttgagaaacactgcctagt C/A ccgtatgtgtcctagaatt	530
ADH6	5	intron 7 1616	ctatcacagaataatccqca T/C aqaacactaaagcagattacg	531
ADH7	1	5'flanking region -528	tgtagcagacacagaaagttt T/C acttaactttctacacataa	532
ADH7	2	intron 1 361	tcaatgacatgtctgcact C/T gctgcagtagttcaatggga	533
ADH7	3	intron 3 183	aacctcaaccttttagaaggc A/G aaccttacggtgtttataaa	534
ADH7	4	intron 4 76	tgaattgaatttaattatca G/A tgaatttgatgtatcaaaa	535
ADH7	5	intron 6 615	tgacatagcgtaaagagact T/A ggaataatggaataaagcca	536
ADH7	6	intron 8 532	naacttaacatatacaccac T/C ttatgtatgccattgtactat	537
ADH7	7	intron 8 651	gctgtatatttttcaagta G/A gccacaaattttcttatttt	538
ADH7	8	intron 8 760	cattttttagatgaagaccaa T/G gttgtgaagcgaataaata	539
ADH7	9	intron 8 1207	tctccacatttggctatagcc T/C acaggatcatcattatga	540

遺伝子名	No	存在位置	配列	配列番号
ADH7	10	intron 8 1691	tccctcatcttcattgccac G/A ctcatgtgttttaattcagtc	541
ADH7	11	3'untranslated region 1364	atttacatctttgttaaggcta T/C aattgtatcttttaacaaaa	542
ADH7	12	3'untranslated region 1498	gatatagttaaatgcattctcc T/C agagtaaatattcacttaaca	543
ADH7	13	3'untranslated region 1584	aaacacttqttatgagttaa C/G ttggattacattttgaaatc	544
ADH7	14	3'untranslated region 1818	aatataaacatagagctaga A/G tcattattatcatacttatca	545
ADH7	15	3'flanking region 865	tacatcaaaagaaataaate C/T aagaaagaaataaacacattt	546
HEP27	1	5'flanking region -191	tcagaaactctgtgtctagct A/T aaggtttgttaaatgcacaa	547
HEP27	2	5'untranslated region -163	gaacccatcaattccgtaca C/A attttggtgacttttgaagac	548
HEP27	3	intron 1 1941	aaattttaccctaaaccagct G/C actctctgccactttctgtt	549
HEP27	4	exon 3 289	ttctgtgccacgtggggaag G/A ctgaggaccgggagcagctg	550
HEP27	5	intron 4 1070	ttctcagttcacaggtaca T/C gactctttttctcgaaccg	551
HEP27	6	3'flanking region 362	ggctttgtgtgtctccatt A/G tctgaactgggctgtctggg	552
L1CAM	1	intron 1 + 767	tttgaactccttcatatgggt G/A actgtgtggtcactctgtt	553
L1CAM	2	intron 1 + 862	gcatttgggtcatgtgtatgt G/C tgagtggggtgaatgtaaq	554
L1CAM	3	intron 1 + 1332	caaggatgaaggagcagagc C/T ggtgagagggccacacagtg	555
L1CAM	4	intron 4 + 502	tttccctggggttttccctt T/C gcaatccatccctccctgagc	556
L1CAM	5	intron 18 + 147	agcgacgttatgaattccc C/A acacttcacatttctataat	557
L1CAM	6	intron 24 + 221	ctccttagcccccagaggc C/T cccaacttaagagcatact	558
AANAT	1	5'flanking-542	aggggtgcaggtatcggtgt G/T agctggagggcaggggtag	559
AANAT	2	5'flanking-263	ccccccacataagaggtggg C/G ttgtccaaagactccagggga	560
AANAT	3	intron3 39	cgccacgctccagggaggcc T/A clgaagacagaggtcagcca	561
AANAT	4	exon4 150	cagccggcctgtgcacgggc C/T gcgtctatgtgcagggacc	562
ARD1	1	intron1 + 317	ccgtcgtgtgtctcggcccc C/G ctccctcggggtctgggcagg	563
ARD1	2	intron6 + 322	gctcctcagcatctgtctac G/A ccagggcccccacacctcct	564
ARD1	3	intron6 + 1095	aagctccatccatccagagaaa A/C aagtcaggtgtgacttgcgc	565
ARD1	4	intron6 + 1179	aggaggaagacotgtatccc A/G gggacacccctccactcc	566
ARD1	5	intron7 + 159	cctccagcctgtctagggaga C/T ggcctcctctaaagccacg	567
ARD1	6	intron7 + 295	tgaccagccctgccacccga G/T gaggcttgggcagaaacctg	568
ARD1	7	intron7 + 416	actaacatggagggcccccac G/A acagagcgtgcctcttgc	569
NAT1	1	3'UTR 215	aataataataataataa A/T aattgtatttttaagatggc	570
NAT2	1	exon1 857	cgtgcccaaacctggtgatg G/A atcgttactatttagaata	571
NAT2	2	3'flank 521	ccatccatcttttgcacaa G/A agaaggaacatgagctttat	572
NAT2	3	3'flank 573	gatttgaatcctgtggaca C/T ggggtgaattacttttaaaa	573
NAT2	4	3'flank 918	attttctgtttgtasattcc A/G gtatcagggctatagtttaa	574
NAT2	5	3'flank 979	actattctcctctcttggact C/T gtgatgactataataattt	575
NAT2	6	3'flank 1958	tacctattgaagtaagccta C/T gtcatatccacctatttgtt	576
NAT2	7	3'flank 2034	ccactgattccagagctag T/G tcattaaagacagtgccct	577
NAT2	8	3'flank 2201	cagattactggagggctact G/A tttgtctcccaatgcaaatg	578
NAT2	9	3'flank 2818	gggatattttgtctcctttct C/G cccagtgcatgttggaaacc	579
NAT2	10	3'flank 3237	atatatatattccaattaaaa A/Δ cnaaatataatttccgaaact	580
NAT2	11	3'flank 3386	caaaagagagatttttttaa G/A ctttttaaaaacccagacag	581
NAT2	12	3'flank 3660	cagcactattcccaatagca A/G agatgtggaatcaatataaa	582
NAT2	13	3'flank 3973	agcagaaaaataaataatg C/T gtactaggcttactacctgc	583
NAT2	14	3'flank 4029	caaaacaaacccccatgaca T/C gaggtttatctatatacaaaa	584
NAT2	15	3'flank 4118	ataagattaatatctgcata C/A aattctttgtttacagctt	585
NAT2	16	3'flank 4146	tggtttacagottgttatata C/T tgaattatgtctgtccccc	586
NAT2	17	3'flank 4279	ttaatctgataggattgggtg G/C ctttataagaaagaaag	587
NAT2	18	3'flank 4323	ttgtctctctccacagtgcaag T/G taccaggaagggccatgtg	588
NAT2	19	3'flank 4446	tcaattggctttatctgcga T/C tctggaatcagggcaatactc	589
NAT2	20	3'flank 4462	gcgattctggaatcaggcaa T/C actccatttcatanaacaga	590
GZMA	1	5'-flanking -462	cctcagcttgacttggcct A/G ctaattcttatataatccaa	591
GZMA	2	5'-flanking -172	agcctgctgtgtggcagtg G/C ccactcatccaccattccac	592
GZMA	3	intron1 1949	gacataaggttctctctatc A/T gcatgtatgggttgcctgt	593
GZMA	4	intron2 682	gactgcgtgaacaggtggaa C/T tagcctcagcatggaagggt	594
GZMA	5	intron2 1249	gttggtgtagtattatactag G/A ttatgaatgatagccttant	595
GZMA	6	exon4 109	tgcaagttgcagggtgggg C/G aggaactcaaatagtgcac	596
GZMA	7	intron4 695	atagagccttacctgaagaa A/G ggtgtgcagtatgcattgtt	597
GZMA	8	intron4 1140	ctgttcaggggaggtacccgg G/A ttccaaactggtttctttatt	598
GZMB	1	5'flanking + 529	gcctccgtctcacacccaca A/G gcagatttcccccacaaaggc	599
GZMD	2	intron3 + 141	gagggaagattgtgcagccc C/T atcactgtgtcggggccag	600

遺伝子名	No	存在位置	配列	配列番号
GZMB	3	3'-flanking + 448	ttttcagggcctgtccctcc G/A atyggggcagggcttcacca	601
ESD	1	5'-flanking -333	gtcttgggacagaggagttg G/A gggagttgaaattaggccct	602
ESD	2	intron 1 603	gtcaatttctgatgggtctct C/T agggaaatgggattgagcgc	603
ESD	3	intron 1 717	tgtgtggtagagcagcatt C/T taagcaactacgtgaattaa	604
ESD	4	intron 1 1864	gctttcattgagagattgac G/C tagtgggattgattagggaag	605
ESD	5	intron 1 2389	tttttgggaacacactgtctag G/A tgttaagagccagtggaata	606
ESD	6	intron 2 21	taaacctgtttttattgttta T/C atgttctctgacattgaa	607
ESD	7	intron 2 588	taaaattagtatctctctct G/A taagtctattattttaagata	608
ESD	8	intron 2 1498	tagaaaaatgtgtatcacac C/T gtaagtgttcagtaattgta	609
ESD	9	intron 3 92	ctttatctagattattataat C/A cctcatttttaacttttaaac	610
ESD	10	intron 3 422	cttaagagatttaaacacaca C/T gcacacacacataacatt	611
ESD	11	intron 3 581	agaaaacactgagaaatgaca C/T aatttattttaagccattagt	612
ESD	12	intron 3 2270	gccagttaattacatgttagcc G/A ttacatcaaaattagcta	613
ESD	13	intron 3 2951	taatgaaagttaaatgttton A/G ctcccttaacaaagttgaa	614
ESD	14	intron 3 3001	aaatgttcagaaattttttgt G/A ccgtcagtcatacaacagaa	615
ESD	15	intron 3 3096	aaggagcatacacagaaact G/C caatgatggggcctttgtgg	616
ESD	16	intron 4 2611	tctaatagtccccagattata A/G tgggtgcacatotttattg	617
ESD	17	intron 5 390	tcttttttctatctctgttaa C/T atcaacctacagtttaaca	618
ESD	18	intron 7 107	ttagtattggaactaaact T/C tctagtgttgagacatttgg	619
ESD	19	intron 8 1090	aaattctaaactaattaaagg G/T tctatccttttagtaactaga	620
ESD	20	intron 8 1651	tctcaaatgtgtgttaattg A/G tctatctgacacagatatt	621
ESD	21	intron 8 2047	agaaggaagagggcactttt G/C ttaagaatccctgagatag	622
ESD	22	intron 9 -3490	atagaagagagggctatact A/G cctccttaagctcaggaac	623
ESD	23	intron 9 -2596	actaaggataaaaaatagcc A/G tactcagtcacattggaact	624
ESD	24	intron 9 -666	agggccttaattgacatatttc T/C cctcacataaagatacaaca	625
ESD	25	intron 9 -660	taatgacatatttccctcca A/C ataaagatacaacatgcttt	626
ESD	26	intron 10 799	tatggttaactgaagaaatg A/G cgttaagttcctaaagtatt	627
DDOST	1	intron2 629	attctgttgaagaagttotta T/C attaagaaatattgtctct	628
DDOST	2	intron2 3125	gagaaattatagggcctctgc G/A tatgcctgaaagtcagtcag	629
DDOST	3	intron2 3920	attactcatttaataatgaatg A/G tggattactgagcactgtct	630
DDOST	4	intron3 189	actgctgtccaggggtccat C/T tggggctgagccagctgga	631
DDOST	5	intron6 185	ctgtccctctgttgcgggagg C/T gtgggaagcttttccctta	632
DDOST	6	exon8 37	aactatgaactagctgtggo C/T ctctccctgctgggtgtcc	633
DDOST	7	intron9 37	tccctgcccagaatgtctgc A/A aaaaacggccccaggcctca	634
MGST1	1	5'-flanking-6	tctggacccctgaacaggaag G/C gacatcgtgcccnaagcaat	635
MGST1	2	intron1A+330	atcagcagggcagatggttact C/G tggggcgggtaaatcaggtga	636
MGST1	3	intron1C+1428	gtaaagggaaagggcgttcc T/A aaatgagaaagtgaaagattc	637
MGST1	4	repeat	attatttgcctacctcagg G/A ttttgggtcagagcagat	638
MGST1	5	intron1C+2914	ctcaacaggtgtgtgtcaga G/T gqcttgggtgctggcagtc	639
MGST1	6	intron1C+4274	attgttaatagatttaacaaag T/G tcaagaaagtagtgacata	640
MGST1	7	intron1C+4276	tgttaatagatttaacaaagt T/G atgaaagtagtgacataat	641
MGST1	8	intron1C+4306	gtgtacataaatgtacatagt A/G tagttgaacacatagcaagc	642
MGST1	9	intron1C+4406	gtgggtatcatgaccaataa T/A gacacataataaagtataga	643
MGST1	10	intron1C+4464	agaaagattgcagctgataag A/G tgcagggctaaataaggacac	644
MGST1	11	intron1C+4683	aatggcagaggaactggaat G/T tacatttttaagctttaccct	645
MGST1	12	intron1C+4767	gccttctctcttcagcacatt C/T ccaattatacttccattcc	646
MGST1	13	repeat	atttcaatttttttttttgg G/A gggggagacagagctcact	647
MGST1	14	repeat	aattacctcccaaggccctc A/T tctccagatactatccat	648
MGST1	15	intron2+2379	ttctcaatttctattaraca C/G tatttctcaacccaaagttt	649
MGST1	16	intron2+2767	tttaactatagatgccttct T/G ctctcttctgtgtttgattta	650
MGST1	17	repeat	tcactgcagcctcaacctct C/T gggctcaggtgacccctcaa	651
MGST1	18	repeat	aaaaaaatttgaatattgg T/G taotccctatgttgcacagg	652
MGST1	19	repeat	ctccctatgttgcacaggct A/G atcttgaaattctgggtcca	653
MGST1	20	intron3+1495	gtcagacaatggccttcagc G/A tctctctttgcagaatatg	654
MGST1	21	intron3+2528	ttttggagacacttttcaga G/C agagcgtttccagcatcttc	655
MGST1	22	intron3+2567	tccttttccatttttlaagtt A/A gacttttttttttccactct	656
MGST1	23	intron3+2731	atacacalaggaacaatta A/C ctaaaaacttaaggttaatat	657
MGST1	24	intron3+3288	gggtttatagtgttccccc C/A tcccccccccaaaagaccc	658
MGST1	25	intron3+4288	ccattctatttgcactgc G/A taacacaggcgtagaagtg	659
MGST1	26	intron3+4378	aaatgtctgtctttttggca T/C gttgtgaaggagaacactaa	660

遺伝子名	No.	存在位置	配列	配列番号
MGST1	27	intron3+4429	attggaggtgacgatatctc T/C gtgatgctgggggagaaatc	661
MGST1	28	intron3+4817	attggtatagaagagagataa C/T gtaagcagaaatagttttc	662
MGST1	29	intron3+6077	tttgaaattagtgtctttta T/C agttatctttttccacagag	663
MGST1	30	exon4+304(3'UTR)	aagaattctgtacttccaat T/G tataatgaatactttcttag	664
MGST1	31	3'flanking+1581	tctgtgtgcatgaacatgga C/T gcgtgacgcgcacacacac	665
MGST1	32	3'flanking+1729	tatgtgagagcaatttgaaga A/T agtatattctaagccattaa	666
MGST1	33	3'flanking+3407	ggatcaactgctaagatccc G/A gagtcaactccatgtccag	667
MGST1	34	intron1B+36	ggégaaggggaccgcacatga G/A aggggaggcagggcagggg	668
MGST1	35	3'flanking+25	gggtaaaccattttgaata T/C tagcattgccaatatcctgt	669
MGST1	36	exon4+266(3'UTR)	aaagaaaatcatacaactga G/A catocagttgggttttaag	670
SULT1A2	1	intron 4 1728	tcagcttcctcctttgcca A/Δ ccaagagatgagctggcctg	671
SULTX3	1	intron 1 6415	tgacctctccctgttagtgt G/Δ ggggcagctotttccagtg	672
SULTX3	2	intron 5 2457	gcccttaaggggaagttoat C/Δ ottctctgccttccaggtc	673
FIG3	1	5'untranslated region-93	tcccgagggatacagcggcc (CCTGY) <sub>x</sub> cagacaatatgttagcc	674

## 【0036】

表1において、「遺伝子名」の欄には薬物代謝酵素をコードする遺伝子名を記載した。「配列」の欄においてアルファベット大文字で示した塩基がSNP情報である。「/」を付した2つの塩基は、その塩基のホモ又はヘテロのSNPを示す。例えば、「A/G」と表示した場合は、アレルがA/A若しくはG/Gのホモ、又はA/Gのヘテロであることを意味する。表中の配列は、SNPの前後20塩基を示している。但し、括弧を付した塩基（例えばABCB4の第26番の(T)）はインサートによる多型を、Δ（例えばNAT2の第10番目）は1塩基の欠失による多型を意味する。また、配列番号674に示す配列中、nはVNTRであり、(cctgy)<sub>x</sub>（Xは1～50の整数）からなる繰り返し配列を表している。

## 【0037】

「存在位置」は、SNPのゲノム上の位置を示す。5'フランキング（flanking）領域、イントロン（intron）領域、3'フランキング（flanking）領域のSNPsの存在位置は、エキソン/イントロン結合点（exon/intron junction）の最初のイントロンの塩基配列を1番として数えた。エキソン領域のSNPsの存在位置は、エキソン/イントロン結合点の最初のエキソンの塩基配列を1番として数えた。（+）表示又は無表示は3'下流方向に、（-）は5'上流方向に向かって数えた数字を示した。「No.」の欄に記載された数字は、各遺伝子の遺伝子地図（図9～56）上のSNPの位置を示す番号と対応する。

## 4. オリゴヌクレオチドプローブ又はオリゴヌクレオチドプライマーの作製

本発明の検出方法においてプライマー及び/又はプローブとして使用されるオ

リゴヌクレオチドは、例えばSNPを検出するときは表1に示す塩基配列（配列番号1～674）を基本とし、これらの配列自体を合成してもよく、これらの配列の一部を含むように設計し合成してもよい。但し、その塩基配列中には必ずSNP（表1の「配列」の欄にアルファベット大文字で表示した部分）が含まれるようにする。また、本発明においてはこれらの配列の相補鎖も含まれる。以下、SNPを例に説明する。

#### 【0038】

SNPは、塩基配列の3'若しくは5'端に存在するように設計し、又は3'若しくは5'端から4塩基内、好ましくは2塩基内に存在するように設計する。あるいは、オリゴヌクレオチドの塩基配列全長の中央にSNPが存在するように設計する。「中央」とは、SNPの塩基よりも5'端に向かう塩基の数と、3'端に向かう塩基の数とがほぼ同数となる中心部の領域をいい、オリゴヌクレオチドの塩基数が奇数の場合は、中心部の5塩基、好ましくは中心部の3塩基、さらに好ましくは最も中心部の1塩基をいう。例えば、41個の塩基数の場合は、第19番目～第23番目、好ましくは第20番目～第22番目、さらに好ましくは第21番目の塩基が「中央」となる。また、オリゴヌクレオチドの塩基数が偶数の場合は、中心部の4塩基、好ましくは中心部の2塩基をいう。例えば、40個の塩基数の場合は、第19番目～第22番目、好ましくは第20番目～の塩基が「中央」となる。

#### 【0039】

塩基配列の長さは、少なくとも13塩基、好ましくは13塩基～60塩基、さらに好ましくは15～40塩基、最も好ましくは18～30塩基となるように設計する。このオリゴヌクレオチド配列は、被検遺伝子を検出するためのプローブとして使用することができ、また、フォワード（センス）プライマー及びリバース（アンチセンス）プライマーのどちらに使用してもよい。

#### 【0040】

また、オリゴヌクレオチドは、ゲノムDNAとハイブリダイズする領域とハイブリダイズしない領域とがタンデムに連結したものであってもよい。連結の順序はどちらが上流でも下流でもよい。このオリゴヌクレオチドのうちハイブリダイズする領域は、表1に記載のSNPを含む配列情報から設計し、ゲノムDNAとハイブリ

ダイズする領域の最も5'側又は3'側の配列がSNPとなるように作製する。上記オリゴヌクレオチドのうちハイブリダイズしない領域は、表1に記載のSNPを含む配列とハイブリダイズしないように、ランダムに配列を設計する。このオリゴヌクレオチドは、主としてインベーター法によるSNPの検出に、プローブとして使用することができる。

#### 【0041】

さらに、本発明において使用されるプライマーは、表1に示す塩基配列のうち、そのSNPに起因する機能変化、有効／無効の判断、副作用の有無を調べる目的で、PCRにて増幅される配列の中にSNPを含むよう設計される。この場合の、プライマーの長さは、少なくとも15塩基、好ましくは15～30塩基、さらに好ましくは18～24塩基の長さを有するように設計する。このときのプライマー配列は、増幅断片が500bp以下、好ましくは100～300bp、さらに好ましくは100～150bpとなるように鋳型DNAの領域から適宜選択する。

#### 【0042】

以上のように設計されたオリゴヌクレオチドプライマー又はオリゴヌクレオチドプローブは、公知の手法により化学合成することができるが、通常は、市販の化学合成装置を使用して合成される。

なお、プローブには、予め蛍光標識（例えばFAM, VIC, Cy3等）を付加して作業の自動化を図ることも可能である。

上記オリゴヌクレオチドは、ポリメラーゼ（例えばTaqポリメラーゼ）、緩衝液（例えばTris緩衝液）、dNTP、蛍光色素（VIC、FAM等）などと共に、遺伝子多型検出用キットに含めることができる。

#### 【0043】

### 5. 検出

上記のようにして調製されたオリゴヌクレオチドをプライマーとし、DNAポリメラーゼを用いて薬物代謝酵素をコードする遺伝子（鋳型DNA）を増幅する。あるいは、上記のようにして調製されたプローブを鋳型DNAとハイブリダイズさせて、目的の遺伝子多型を有するDNAを検出する。鋳型となるDNAの調製は、公知の手法、例えば塩化セシウム密度勾配超遠心法、SDS溶解法又はフェノール・クロ



ロホルム抽出法等により行うことができる。

#### 【0 0 4 4】

##### (1) PCRによる検出

増幅は、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)により行うことができる。DNAポリメラーゼとしてはLA Taq DNAポリメラーゼ(Takara)、Ex Taq ポリメラーゼ (Takara社)、Gold Taq ポリメラーゼ (Perkin Elmer) , AmpliTaq (Perkin Elmer) 、Pfu DNAポリメラーゼ (Stratagene社) 等が挙げられる。

#### 【0 0 4 5】

増幅の条件は、85℃～105℃で10秒～40秒、好ましくは94℃で20秒～30秒の変性工程、50℃～72℃で30秒～1分、好ましくは60℃で20秒～1分のアニーリング工程、及び65℃～75℃で1分～4分、好ましくは72℃で2分～3分の伸長工程を1サイクルとしてこれを30～40サイクル行う。但し、鋳型DNA及びプライマーを十分変性させるために、上記増幅サイクルの前に95℃で1分～5分〔但、Gold Taq ポリメラーゼ (Perkin Elmer) を使用の際は、最低8分～15分、好ましくは10分から12分の変性工程を加えてもよく、また、増幅されたDNAを完全に伸長するために、増幅サイクルの後に72℃で1分～10分の伸長工程を加えてもよい。さらに、増幅産物の検出を直ちに行わない場合は、非特異的な増幅が起こらないようにするために、増幅産物を4℃で保存する工程を加えることが好ましい。このようにして、薬物代謝酵素をコードする遺伝子を増幅することができる。

#### 【0 0 4 6】

その後は、増幅産物についてアガロースゲル電気泳動を行い、臭化エチジウム、SYBR Green液等により染色し、そして増幅産物を1本又は2～3本のバンド (DNA フラグメント) として検出することにより、薬物代謝酵素をコードする遺伝子中の遺伝子多型を含む薬物代謝酵素の一部をDNAフラグメントとして検出することができる。アガロースゲル電気泳動の代わりにポリアクリルアミドゲル電気泳動、あるいはキャピラリー電気泳動を実施してもよい。また、予め蛍光色素等により標識したプライマーを用いてPCRを行い、増幅産物を検出することもできる。また、マイクロプレート等の固相に増幅産物を結合させ、蛍光又は酵素反応等により検出する等、電気泳動を必要としない検出方法も採用することができる。

る。

#### 【 0 0 4 7 】

##### (2) TaqMan PCR法による検出

TaqMan PCR法は、蛍光標識したアレル特異的オリゴとTaq DNAポリメラーゼによるPCR反応とを利用した方法である。TaqMan PCR法で用いるアレル特異的オリゴ(TaqManプローブという)は、前記SNP情報に基づいて設計することができる。TaqManプローブの5'末端はFAMやVICなどの蛍光レポーター色素Rによって標識されており、同時に3'末端がクエンチャーQ(消光物質)によって標識されている。(図1)。従って、この状態ではクエンチャーが蛍光エネルギーを吸収するため蛍光は検出できない。TaqMan プローブの3'末端はリン酸化されているため、PCR反応中にTaqManプローブからの伸長反応は起こらない(図1)。しかし、このTaqManプローブを、SNPを含む領域を増幅するように設計したプライマーとTaq DNAポリメラーゼとともにPCR反応を行うと、次の反応が起こる。

#### 【 0 0 4 8 】

まず、TaqManプローブが鋳型DNAの特異的な配列にハイブリダイゼーションし(図2a)、同時にPCRプライマーから伸長反応が起こる(図2b)。この際、Taq DNAポリメラーゼは5'ヌクレアーゼ活性を有しているため、PCRプライマーの伸長反応が進む際にハイブリダイゼーションしたTaqManプローブを切断する。TaqManプローブが切断されると、蛍光色素がクエンチャーの影響を受けなくなり、蛍光を検出することができる(図2c)。

#### 【 0 0 4 9 】

例えば、図3に示すように、SNP部位がAのアレル(アレル1とする)と、Gのアレル(アレル2とする)が存在すると仮定する。アレル1に特異的なTaqManプローブはFAMで、アレル2に特異的なTaqManプローブはVICで標識する(図3)。2種類のアレル特異的オリゴをPCR試薬に添加し、検出の対象となる鋳型とTaqMan PCRを行う。その後、蛍光検出器にてFAM及びVICの蛍光強度を測定する。その結果、アレルのSNP部位と、TaqManプローブのSNPに対応する部位とが相補的である場合は、プローブがアレルとハイブリダイズし、Taqポリメラーゼによりプローブの蛍光色素が切断されて、クエンチャーの影響を受けなくなり、蛍光強度が検出

される。

なお、鋳型がアレル 1 のホモ接合体である場合はFAMの強い蛍光強度を認め、VICの蛍光はほとんど認められない。鋳型がアレル 1 とアレル 2 のヘテロ接合体である場合は、FAMとVICの両者の蛍光を検出することができる。

### 【0 0 5 0】

#### (3) インベーター法によるSNPの検出

インベーター法は、アレル特異的オリゴと鋳型とをハイブリダイゼーションすることによりSNPを検出する方法である。インベーター法では、2種類の非標識オリゴと1種類の蛍光標識オリゴを用いる。2種類の非標識オリゴのうちのひとつは、アレルプローブと呼ばれるものである。アレルプローブは、ゲノムDNA（鋳型DNA）とハイブリダイズして相補鎖を形成する領域と、鋳型DNAの配列とは無関係な配列を有し、かつゲノムDNAとハイブリダイズしない領域（フラップという）とから構成されており、ハイブリダイズする領域のうち最も5'側又は3'側の位置が、SNPに対応する塩基となっている（図4a）。上記フラップ配列は、後述するフレットプローブと相補的な配列を有するオリゴヌクレオチドである。もうひとつのオリゴは、インベータープローブと呼ばれている。このオリゴは、SNP部位からゲノムDNAの3'側方向に向かって相補的にハイブリダイズするように設計されている（図4b）。但し、SNP部位に対応する配列（図4b中、「N」）は任意の塩基でよい。従って、鋳型であるゲノムDNAと上記2つのプローブをハイブリダイゼーションさせると、SNP部位にインベータープローブの1塩基（N）が割り込むように侵入する（図4c）。

### 【0 0 5 1】

一方、蛍光標識オリゴはアレルと全く無関係な配列であり、SNPの種類によらず配列は共通である。このプローブをフレット（FRET）プローブ（fluorescence resonance energy transfer probe）という（図5）。FRETプローブの5'末端の塩基（レポーター）には蛍光色素Rが標識されており、その上流にはクエンチャーQが結合している。従って、この状態ではクエンチャーが蛍光色素を吸収してしまうため蛍光を検出できない。また、FRETプローブの5'末端（レポーター塩基）から一定領域（領域1とする）は、その領域1よりも3'側の領域と向き合って相補

的な配列となるように設計されている（これを領域2という）。従って、領域1は領域2と自分自身で相補鎖を形成する（図5）。また、この相補鎖形成領域よりもさらに3'方向の領域は、アレルプローブのフラップとハイブリダイズして相補鎖を形成できるように設計されている（図5）。

#### 【0052】

インベダー法では、DNAの特殊な構造を認識して切断する特殊なエンドヌクレアーゼ活性を有する酵素（5'ヌクレオチダーゼ）の1つであるクリーバーゼ（cleavase）を用いる。クリーバーゼは、ゲノムDNA、アレルプローブ及びインベダープローブがSNP位置で3重になった時に、アレルプローブのSNP位置の3'側を切断する酵素である。従って、図4cのように3つの塩基が並び、5'末端がフラップ状になっている部分を認識して、そのフラップ部分を切断する。これによって、このSNP部位の構造がクリーバーゼにより認識され（図6a）、フラップの部位でアレルプローブが切断されフラップ部分が遊離する（図6b）。次に、アレルプローブから遊離したフラップ部分は、FRETプローブと相補的な配列をもつため相補結合する（図6c）。このとき、フラップのSNP部位がFRET自身の相補結合部位に割り込んで侵入する。クリーバーゼは再びこの構造を認識して蛍光色素部分を切断する。切断された蛍光色素は、クエンチャーの影響を受けなくなり、蛍光を発する（図6d）。SNP部位がアレルプローブのSNPに対応する配列とマッチしない場合は、図7のように、クリーバーゼが認識する特異的なDNA構造をとらないため、プローブは切断されず、蛍光は検出されない。

#### 【0053】

例えば、あるSNPがT/Cのときに、T用のインベダープローブ、アレルプローブ、及びSNPに対応するレポーターにFAMを結合させたフレットプローブ、並びにこれとは別にC用のインベダープローブ、アレルプローブ、及びSNPに対応するレポーターにVICを結合させたフレットプローブとを準備し、全て混合してSNP検出を行う。その結果、SNPがT/Tのホモの場合にはFAMの蛍光を発し、C/Cのホモの場合にはVICの蛍光を発し、T/Cヘテロの場合にはFAMとVIC両者の蛍光を発する。FAMとVICは蛍光波長が異なるため、両者を分別できることになる。

#### 【0054】

#### (4) SniPer法による検出

SniPer法でSNPを検出するためには、アレルの識別をRCAによる増幅の有無で行うことができる。すなわち、鋳型になるべきゲノムDNAを直鎖状にしておいて、このゲノムDNAにプローブをハイブリダイズさせる。プローブの配列と鋳型であるゲノムDNAの配列とが相補的にマッチして相補鎖を形成すると、ゲノムDNAはライゲーション反応が起こって環状になることができる。その結果、環状DNAのRCAが進行する。これに対し、プローブの端がゲノムDNAとマッチしなければ、ライゲーションされず環状にならないため、RCAの反応は進まない。従ってSniPer法では、ゲノムDNAとアニールし、しかも環状になり得る一本鎖プローブを設計する。この一本鎖プローブをパドロックプローブという。このパドロックプローブの断端を検出目的となるSNPに対応する配列にしておいて、このパドロックプローブとゲノムDNAとを混ぜ、ライゲーション反応を行う。パドロックプローブの断端とゲノムDNAのSNP部分が相補的であれば、ライゲーション反応によってパドロックプローブは断端がつながり環状となるが、相補的でなければ環状にならない。従って、対象となるSNPに相当するパドロックプローブのみが環状となり、DNAポリメラーゼによって増幅する。SNPは、この増幅の有無を検出すればよい。検出は、両端に蛍光色素とクエンチャーをもち、ヘアピン構造を有する合成オリゴヌクレオチドを使用する。

#### 【 0 0 5 5 】

#### (5) MALDI-TOF/MS法による検出

MALDI-TOF/MS (Matrix Assisted Laser Desorption-Time of Flight / Mass Spectrometry) 法は、質量分析計をSNPタイピングに応用した方法である。この方法は、以下のステップから構成される。

#### 【 0 0 5 6 】

##### (i) SNPを含むDNA断片のPCR増幅及び精製

SNP部位の塩基とPCRプライマーは重複しないように設計した後DNA断片を増幅し、増幅反応産物からエキソヌクレアーゼやアルカリホスファターゼ処理によりプライマー、dNTP等を除去して増幅断片を精製する。

#### 【 0 0 5 7 】

## (ii) プライマー伸長反応（サーマルサイクル）及び精製

PCR産物である標的領域の鋳型に対して10倍以上のプライマーを加え、サーマルサイクル反応させてプライマー伸長反応を行う。ここで使用するプライマーは、その3'末端がSNP部位の塩基に隣接するように設計する。プライマーの長さは、15～30塩基、好ましくは20～25塩基である。マルチプレックス反応を行う場合には、鋳型と相補的でない配列を5'末端に付加する。また、サーマルサイクルは、85～105℃（好ましくは94℃）と35～40℃（好ましくは37℃）の2温度間で20～30サイクル（好ましくは25サイクル）行う。

得られた反応産物を、質量分析機に適した状態にするため精製キット等を用いて精製する。

## 【0058】

## (iii) 質量分析計によるDNAの質量分析

精製された伸長反応産物を質量分析機にアプライして、目的産物の質量を測定する。すなわち、精製産物をマトリックスと混合し、MALDIプレートに0.5～1.0  $\mu$ Lスポットする。プレートを乾燥後、試料にレーザー光を照射し、スペクトログラムを作成する。

## 【0059】

## 6. 薬物の評価

本発明においては、前記のようにして得られる一塩基多型等の検出結果から、当該薬物代謝酵素によって代謝される薬物の有効性及び安全性を評価することができる。

薬物の評価は、タイピングシステムにより行うことができる。すなわち、上記いずれかの検出手法に従って、毒性（副作用）発現群と非発現群のアレル頻度を比較する。両者を比較した際、アレル頻度に差が生じるものを毒性発現認識のためのマーカーとして選出する。統計学的検定は、通常  $\chi^2$  検定によるが、例えばFisher検定などの他の統計処理を行うこともできる。なお、この結果を、薬物の活性本体（薬物未変化体又は代謝物でもよい）の血中濃度、組織濃度に反映させることも可能である。当該全ての遺伝子多型に関して、毒性との因果関係を調べ、相関のあった遺伝子多型部位のみを選出する。その全ての遺伝子多型解析用プ

ローブ又はプライマーと各手法に応じた試薬を、反応プレート、カード又はガラス基盤等に予め用意し、そこに予測したいヒトのゲノムDNAを添加し、反応させることで、アレルパターンを調べることができる。毒性と相関する遺伝子多型を有する場合には、そのヒトの副作用発現予測が可能となる。薬物の有効性についても同様である。また、薬物の違いにより、副作用又は有効性と相関する遺伝子多型も異なるので、それぞれに関して、当該遺伝子多型を用いてタイピング操作を行えば、有効性や副作用の予測をすることが可能となる。

#### 【0060】

このことを利用して、その遺伝子多型頻度と有効／無効又は副作用の有／無を比較し、アレル頻度に差がある時に判定することが可能となる。

例えば、薬物Aの投与によってある毒性（副作用）を示した者のSNPを解析した結果、統計的に全体の90%がT/Tを持つ者（例えばFAMの蛍光強度を検出）であることが判明し、毒性（副作用）を示さなかった者のSNPを解析した結果、T/Tを持つ者は全体の10%にすぎず、C/Cを持つものが90%を占めたことが判明したとすると、SNP解析の結果、T/Tを持つ者は薬物Aの投与はできないと評価することができる。

#### 【0061】

### 7. 薬物のスクリーニング

本発明において前記の通り得られた遺伝子多型情報は、被験者から採取した当該薬物代謝酵素をコードする遺伝子の遺伝子多型情報と比較することにより、当該薬物代謝酵素によって代謝される薬物の有効性及び安全性を解析するための指標として利用される。従って、本発明において得られた遺伝子多型情報は、どの薬物が治療に最も有効であるか、その使用すべき薬物を選択するための情報源となる。

#### 【0062】

手法としては「5. 薬物の評価」に記載の評価方法を利用すればよい。つまり、前項で副作用又は有効性と相関が認められた遺伝子多型は、その酵素の活性、転写、翻訳に影響を与えるものであるといえる。また、副作用又は有効性の発現機構と間接的であっても何らかの因果関係があるといえる。ある薬物の代謝は、

製薬会社などにおいて前臨床又は臨床試験にて調査・確認される。よって、それらの酵素遺伝子中に存在する遺伝子多型の中に重篤な副作用と相関する多型がある場合にはこれを削除すること、あるいは条件付きで使用する事が可能となる。また、有効性についても同様である。この副作用と有効性の情報から薬物のスクリーニングが可能となる。

### 【0063】

さらに、臨床試験（第I～III相試験）において副作用発現症例のボランティアと副作用非発現症例の遺伝子多型頻度解析を行うことで、前記した以外に副作用や有効性と相関する新たな遺伝子多型を検出することが可能となる。これを、上記と同様に調べることで薬物のスクリーニングが可能となる。

### 【0064】

#### 【実施例】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明する。但し、本発明はこれら実施例にその技術的範囲が限定されるものではない。

### 【0065】

#### 〔実施例1〕 SNP情報の取得

##### (1) DNA抽出

血縁関係のない48人からEDTA存在下に採血を行った。DNAの抽出は、ゲノム解析ラボマニュアル（中村祐輔編 シュプリンガー・フェアラーク東京）の方法に従って以下の通り行った。

### 【0066】

血液10mlを50mlのファルコンチューブに移し、室温で3000rpm、5分間遠心を行った。ピペットにて上清（血清）を採取した後、RBC溶解バッファー（10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , 144mM  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ）を30ml加えた。沈殿がほぐれるまで混和した後、室温で20分放置した。室温で3000rpm、5分間遠心を行った後、ピペットにて上清（血清）を捨て、白血球のペレットを得た。RBC溶解バッファーを30ml加え、同様の操作をさらに2回行った。白血球のペレットにProteinase Kバッファー（50mM Tris-HCl (pH7.4), 100mM NaCl, 1mM EDTA (pH8.0)）を4ml、10% SDSを200 $\mu$ l、10mg/ml Proteinase Kを200 $\mu$ l加え、転倒混和した後、37℃で一晩静置した。フェノールを



4ml加え、ローテーター (Rotator T-50, Taitec) にて4時間ゆっくりと転倒混和した。室温で3000rpm、10分間遠心を行い、上層を新しいチューブに回収した。4mlのフェノール-クロロホルム-イソアミルアルコール(容積比25:24:1)を加え、同様に2時間転倒混和した後、遠心した。上層を新しいチューブに回収し、4mlのクロロホルム-イソアミルアルコール(容積比24:1)を加え、同様に30分転倒混和した後、遠心した。上層を新しいチューブに回収し、8M 酢酸アンモニウム400 $\mu$ l、イソプロパノール4mlを加え、転倒混和した。糸状の白色析出物(DNA)を2ml容のチューブに回収し、70%エタノールを1ml加え、転倒混和した。新しい2ml容のチューブにDNAを回収し風乾した後、TE溶液(10mM Tris-HCl(pH7.4), 1mM EDTA(pH7.4))を500 $\mu$ l加え、溶解後、ゲノムDNAサンプルとした。

#### 【 0 0 6 7 】

##### (2) PCR

ゲノムシーケンスは、GenBank DNAデータベースから得た。RepMask コンピュータプログラムを用い、リピート配列を除いた後、PCR産物が1kb前後になるようにPCRプライマーを設定した。ゲノムDNAは、同濃度に調製した血縁関係のない48人のDNAを使用した。それぞれ3人分のDNAを1本のチューブに同量混ぜ、このうち60ngをPCRに使用した。PCRは、Ex-Taq(2.5U; TaKaRa)を使用し、GeneAmp PCR System 9700(PE Applied Biosystems)を用いて行った。94℃で2分間反応後、94℃で30秒の変性、60℃又は55℃で30秒のアニーリング、72℃で1分の伸長を行い、これを1サイクルとして35サイクル行った。

#### 【 0 0 6 8 】

##### (3) シーケンス

PCR産物は、ArrayIt(Telechem)を使用し精製を行った後、BigDye Terminator RR Mix(PE Applied Biosystems)を用い、シーケンス反応を行った。GeneAmp PCR System 9700(PE Applied Biosystems)を用い、96℃で2分間反応後、96℃で20秒の変性、50℃で30秒のアニーリング、60℃で4分の伸長を行い、これを1サイクルとして25サイクル行った。シーケンス反応後、ABI PRISM 3700 DNA Analyzerにてシーケンス解析を行った。

#### 【 0 0 6 9 】

#### (4) SNPの検出

SNPの検出には、PolyPhredコンピュタープログラム(Nickerson et al., 1997, Nucleic Acids Res., 25, 2745-2751)を使用し、解析を行った。

#### (5) 結果

表1に示すSNPの結果が得られた。また、解析を行った薬物代謝酵素名とその略号、データベース(GenBank)のACCESSION 番号、薬物代謝酵素の遺伝子の構造とSNPsの存在位置を図9～56に示した。図9～56において、エキソンは水平線で表示した遺伝子上に白抜きボックス又は黒の線で示した。SNPsの存在位置は、遺伝子の上側に実線で示し、番号を付した。

### 【0070】

#### 〔実施例2〕

異なる2グループの被験者についてインベーター法によりタイピングを行った。

結果を図57に示す。図57において、横軸(Alele 1)はTに対応するFAMの蛍光の強さを、横軸(Alele 2)はCに対応するVICの蛍光の強さを表す。斜線入りの丸はSNPのパターンがT/Tであり、黒丸(●)はC/C、白丸(○)はT/Cであることを示す。黒四角(■)はバックグラウンド値を意味し、×印は判定不能を示す。パネルA(上)のグラフに示された被検者グループはSNPのパターンがC/Cのものが多く、パネルB(下)のグラフに示された被検者グループはSNPのパターンがT/Tのものが多いたことが分かる。

### 【0071】

#### 〔実施例3〕SNPの検出

血縁関係のない5人から実施例1に記載した方法により採取したゲノムDNAを試料とし、3種類の薬物代謝酵素遺伝子(EPHX1, ABCB2, AANAT)中のSNPの検出を、インベーター法により行った。EPHX1についてはNo.3(配列番号49)及びNo.17(配列番号63)、ABCB2についてはNo.4(配列番号4)及びNo.11(配列番号11)、AANATについてはNo.3(配列番号561)の各配列に基づいて設計されたインベータープローブ及びアレルプローブを用いた。各SNPの存在位置は、表1に示されている。

結果を表 2 に示す。

【0072】

【表 2】

薬物代謝酵素遺伝子	EPHX1		ABCB2		AANAT
	No.3	No.17	No.4	No.11	No.3
	配列番号49	配列番号63	配列番号4	配列番号11	配列番号561
SNP	(T/G)	(A/G)	(G/T)	(G/A)	(T/A)
被験者 I	T/T	A/G	T/T	G/A	T/T
被験者 II	T/T	A/A	G/G	G/G	T/A
被験者 III	T/G	A/A	G/G	A/A	T/T
被験者 IV	G/G	A/G	G/T	G/G	T/T
被験者 V	T/G	A/G	G/T	G/A	T/A

【0073】

表 2 の結果より、本発明の方法により各被験者の薬物代謝酵素遺伝子中の SNP の検出及びそのパターンの同定が可能であることが分かった。

【0074】

【発明の効果】

本発明により、SNP の解析方法が提供される。本発明の方法により、目的の疾患に応じた薬物の選択をすることが可能となるため、本発明の方法は極めて有用である。

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110>RIKEN

Nakamura Yusuke

Sekine Akihiro

Iida Aritoshi

Saito Susumu

<120> A method of detecting gene polymorphism

<130> RJH12-105S

<140>

<141>

<160> 674

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

agctaagagt caaagcaccc scTTTTTcca ccagcctcgc g

41

<210> 2

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

ccaccagcct cgcgtgcctg kTcccttcac ggacactcta g

41

<210> 3

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 3

ttgcaagcgc tggctgctac mggcgacctc cctgcgctcc c

41

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 4

gctttgcgcg cggcgctaac ktgtgtaggg cagatctgcc c

41

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 5

aaggaaactg aggccaagac yctaaatgct gaaactgcac a

41

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 6

ccctcaccat ggtcaccctg rtcaccctgc ctctgctttt c

41

&lt;210&gt; 7

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 7

gtattttcttt agcatccaag kggcatagct gtgtctcttt c

41

<210> 8

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

atttcttttag catccaaggg scatagctgt gtctctttct c

41

<210> 9

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

ttccttcagg ttaatgactg yggttctttg tgtcccctcc a

41

<210> 10

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

gtctctgccc ttgtctttgc ygcttcttct atctctactc c

41

&lt;210&gt; 11

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 11

agcgcacttt tcagctgcgg rtgtctcctc ttttatcatc c

41

&lt;210&gt; 12

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 12

aactgcatca ccttttcctt yaagcttttt aattcctatg a

41

&lt;210&gt; 13

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 13

cattcaggga ggcccaggtc rtgtgacgtc gacagttgct g

41

&lt;210&gt; 14

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

<213> Homo sapiens

<400> 14

aacaccctta ttttatagat ycaatgactg agtcaagaat t

41

<210> 15

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 15

cagcatctct acttatacca ygctctgctt taaggttctc t

41

<210> 16

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 16

actcaaata gtagtaggag yagagacaat tcaatacaga c

41

<210> 17

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

gagcagagac aattcaatac rgacagaagt cttagatgag a

41



<210> 18

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 18

tagttttgcc atgtagaatt saaaaagtga tagatggtgt t

41

<210> 19

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 19

gttaagcctg cttcaatcaa rttagttata ttcttgttct a

41

<210> 20

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 20

ttgacttagc gacactgtta rcatacttat ctttcctgtg t

41

<210> 21

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 21

ccttgctgca cctgtgctgt mtaagtttgg cttattatag t

41

&lt;210&gt; 22

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 22

agtagagaca ggctggcgat sacaccggac agagctaact g

41

&lt;210&gt; 23

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 23

aacagaatca tgaaattaag ytggttaatga tttgaaggcc t

41

&lt;210&gt; 24

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 24

aggataaatt gtttatgtcg yctgggtacc atcatggcca t

41

&lt;210&gt; 25

&lt;211&gt; 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 25

ctggttgact ccagatatca yagaaggagt tgtaaaattc t 41

<210> 26

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 26

aatacacagg aagcttctaa rtaaagtaag gaagtcactc t 41

<210> 27

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

ctaaagagtg aatggattca rtacgtccct tggaactcac c 41

<210> 28

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 28

ctgaggttcc agcttatctc wtagagatgt ttacttagtc t 41

<210> 29

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 29

tgtagaaga aaaaaagggtt yatattacaa gagggctga c 41

<210> 30

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 30

cccaagatat.cttcataact stccatagtg cctagggtgc c 41

<210> 31

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 31

tttaccacaga ttcacctatt rttatcattt ttgctcccaa a 41

<210> 32

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 32

tgtcctatac agtttttggt wtaagtttag taaattgatt a

41

&lt;210&gt; 33

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 33

tccagcttgg gtgacagagt ragacttcat ctcaaaaaa a

41

&lt;210&gt; 34

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 34

tactcttggg gaggctatca scagggtggg tcagatatag c

41

&lt;210&gt; 35

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 35

tgtttctttt ctgtccagat wctctcggca ttttagtgaca a

41

&lt;210&gt; 36

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 36

cagaccacac taaccctcag ytggaacctca ggatgtcagt g 41

<210> 37

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 37

tgtggataag aaaatagcat rtggtttagac catttgcgaa a 41

<210> 38

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 38

cagtcgggttt ggaagcttgc yaccctttct tcacttcctc a 41

<210> 39

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 39

tttatcttca cttatgtttt nctcagttaa gttatgctaa t

41

&lt;210&gt; 40

&lt;211&gt; 40

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 40

tttatcttca cttatgtttt ctcagttaag ttatgcta

40

&lt;210&gt; 41

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 41

cttgcaaatg ttgctcttcc rcaaaaaaaaaa aaggaaagga t

41

&lt;210&gt; 42

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 42

agtatctcct aaactcttgc yatgcaggaa aaattatatt a

41

&lt;210&gt; 43

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

<213> Homo sapiens

<400> 43

gaaatatttt actgtattaa ygtctagaac ttaaataataa g 41

<210> 44

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 44

ctgagtccttc ctatacatct wttccattcc tcggatgctg t 41

<210> 45

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 45

cttctcttac cttgaattct mggctctcga actttgactt t 41

<210> 46

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 46

agaaaaatgaa attgccctac ygagctaact ctgaaagcac a 41



<210> 47

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 47

tgcaaaatgt gtcttactag yttctagtgc ataaaaatatt g

41

<210> 48

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 48

aaatattggt ggagctcttc rctgtgctgg gccagtcacc a

41

<210> 49

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 49

aatccagaga gggagataga ktggaagttc aagggtggac a

41

<210> 50

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 50

ttccaagaca gagcgagggg ygctgctggg gcgtggtttg c

41

<210> 51

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 51

aactcgatgc tttctcctcc ktctgggtcc taactgcagt g

41

<210> 52

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 52

gaaatgtaac aggcaacact rtggacacag aaagtagatt a

41

<210> 53

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 53

atttccaaaa tctgttttggg kgtaactgaa acacttggga a

41

<210> 54

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 54

taccctcact tcaagactaa rattgaaggt atgtttgcaa a 41

<210> 55

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 55

ctgtcaatac catgaagggg sggcgggggc actaagggtg g 41

<210> 56

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 56

agaggttcca taactgcccc rtcctcgcca aggggtgggcc c 41

<210> 57

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 57

aagggtgggc ccggtgttcc yaccaggctc tccttccggc g 41

<210> 58

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 58

gcagtgccctg aggcacgttg rcttggatcc tcctgtctgt a

41

<210> 59

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 59

tgctggacca agctctggga yagccctgag cagaactccc c

41

<210> 60

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 60

gatgtggagc tgctgtaccc ygtcaaggag aaggtattct a

41

<210> 61

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 61

ggtgcctggc tcccgggcgg mcctcagtac cgctccccag t

41

&lt;210&gt; 62

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 62

tggccctccc agaaaagaga rggccctcag tgaggggaga g

41

&lt;210&gt; 63

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 63

aggtgcagac tcatgcactc rgccctgaag aggtgagaga g

41

&lt;210&gt; 64

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 64

aaagtcactg gatatgcccc ntcccccgcc ccccaacacg g

41

&lt;210&gt; 65

<211> 40

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 65

aaagtcactg gatatgcccc tcccccgccc cccaacacgg

40

<210> 66

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 66

aaagtcactg gatatgcccc ycccccgccc cccaacacgg t

41

<210> 67

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 67

aagtcactgg atatgcccct yccccgcccc ccaacacggt c

41

<210> 68

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 68

actggatatg cccctcccc scccccaac acggtcttat g

41

<210> 69

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 69

ctggatatgc ccctccccg scccccaaca cggtcttatg t

41

<210> 70

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 70

tggctgcttc tcaatgaata ygaacagtgt ctgtttccat g

41

<210> 71

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 71

gagcattagg tcagaatcca ytgaagtgag ctttgagatc a

41

<210> 72

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 72

gtgtgtcict actttaatct rcaaaaggtg attgaatgga g

41

<210> 73

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 73

caagagtggg atgttcaagg ycatcctgac ctacttttg a

41

<210> 74

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 74

tctgtcctc ccggtgggtg ygctgtcttg cagctgtctt a

41

<210> 75

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 75

atgtcgtgaa gactgatgaa ygatggacgg ctgcactgct c

41



<210> 76

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 76

gaacaggatg gagatgagct ygtttatttg tcttttaatg a

41

<210> 77

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 77

tgaagagacc tcgacatgct kcatcccaca tactacaggg a

41

<210> 78

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 78

atcttctcag ctgagcaaac ygaggctcag agggcttaac c

41

<210> 79

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 79

ttaaccccaa ctggcccaag rccaggtaca tgattgggtc a

41

&lt;210&gt; 80

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 80

aagtcctttc aagagattat yataagtagt accttctcat t

41

&lt;210&gt; 81

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 81

agattattat aagtagtacc ktctcattat aggaatattg a

41

&lt;210&gt; 82

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 82

cctgagtcgg actttcaaaa kcctcttcag agcaagcgat g

41

&lt;210&gt; 83

&lt;211&gt; 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 83

ttgtcgtaac agggttttca katgagcata tttcctttgt a 41

<210> 84

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 84

atgcataaag tctgtgaagc rggtaagaga catgcttggg a 41

<210> 85

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 85

ggattgagag cttacctcta ygggggtcac ctcgtgtatg c 41

<210> 86

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 86

attcccttat tccttcacac ygtctgtcac tcattcattc a 41

<210> 87

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 87

gcacaggctg ggtatgaagc yggggctgca tgctcagcta c

41

<210> 88

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 88

agagggtttt cactactttt yagtcatggc tcctcagaga a

41

<210> 89

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 89

tcctcatttg tcaagcagaa satgagtttc caatctctgg g

41

<210> 90

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 90

gtaagtgaac aactgctac rtgccagact tcctgccaga c

41

&lt;210&gt; 91

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 91

gtcattatca tcatatgacc ratgaaaatg accaaactgc a

41

&lt;210&gt; 92

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 92

aggtggcctt acacacatct ygcattgatg gcagcattgt t

41

&lt;210&gt; 93

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 93

tgttcacgga gaatgcacgg yatggggatg aaccctttcc c

41

&lt;210&gt; 94

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 94

tagccacctg cctttctccc rgcttccta gcagagtttg c

41

<210> 95

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 95

ctcgaaagc tgagctcagg ragacagctg tccccggggt g

41

<210> 96

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 96

cactgacctc cttgccctga ragaaggccg gtcctgtgc t

41

<210> 97

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 97

ataattttcc tgacgagctc wagtgctccc tctgggtctac a

41

&lt;210&gt; 98

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 98

ccccactaat gtgagtcata yagatggagt ctcagggcac g

41

&lt;210&gt; 99

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 99

ggataaaaac gaatattggt rtagcgattc cacagtttac a

41

&lt;210&gt; 100

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 100

agataggccc atgtgtgtgc rtgttagtaa atttgtgtat g

41

&lt;210&gt; 101

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

<213> Homo sapiens

<400> 101

gctgtagcca tccaagccta yagaacttgg ctgtgagtgt g

41

<210> 102

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 102

atcatctgac tggtaagttc yagttctgtg gtaactcaag t

41

<210> 103

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 103

atttcatgga gggaagtcca yggtagaagc aggctgctag g

41

<210> 104

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 104

ggctcagtgg ttggggccca rtggttcac taggacggga c

41



<210> 105

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 105

aagaggtgaa tggctgcggg rggctggaga agagagatgg g

41

<210> 106

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 106

agctcagcag acctcctggc ygtggtgggt agctcctttc c

41

<210> 107

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 107

actgtccaga cgggagtatc yactgcttg gtgagcccca c

41

<210> 108

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 108

accgtcccca gctggcccca rcctcctgac atgggcctct g

41

&lt;210&gt; 109

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 109

ctggagccag gctgcagccg magtgcctgg ccatacctggc g

41

&lt;210&gt; 110

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 110

gtccaggcac tgtggcccta ygtgggagtc tccagtctcc a

41

&lt;210&gt; 111

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 111

ggcagtggtc caaggaccag satggactcc ctcttctcac c

41

&lt;210&gt; 112

&lt;211&gt; 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 112

atctgtaccc tcgcggactc yacctggctt cgtgccatca c

41

<210> 113

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 113

cgcggtactct acctggcttc rtgccatcac ccccgccaga t

41

<210> 114

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 114

tcaggtgtcc cctccctcat rctctctcac cctgccctct c

41

<210> 115

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 115

tgtaaggaat cctgccaaga yggcagatgc acacggggtc a

41

<210> 116

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 116

ctcctgcaca tgtgtctccag rgaggaaagg catttgacag g

41

<210> 117

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 117

ggcatgtgtg tgtgtgtgta kgtgtgtgag tgtgtgcatg t

41

<210> 118

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 118

tttctggacc agaaagcgtc rtcctctgcc agggcctctt g

41

<210> 119

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 119

gccagggcct cttgcacttg ygggaaagct gagctgagct g

41

&lt;210&gt; 120

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 120

ctgagctggg cagcagcatt rctctgtgtg ctgctggcac t

41

&lt;210&gt; 121

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 121

agcagcatta ctctgtgtgc ygctggcact ggccctgggtgg g

41

&lt;210&gt; 122

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 122

gacaaagtg tacaacaagg tctctgaact gggtcagctc a

41

&lt;210&gt; 123

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 123

ccattcctgg gtcttctttg raggctgaat gaaattccat g

41

<210> 124

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 124

tctgccccac ttgtctcaga sgtgcaacaa ggccttcagg a

41

<210> 125

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 125

ggacactggc ctgatgcaga sgtgtggtct ctctcctgca g

41

<210> 126

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 126

ggccagggca cccctaccag sctgagtcct acctgtccag c

41

&lt;210&gt; 127

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 127

tacccgcctt cccagatgga rcgggctgct catgggactt a

41

&lt;210&gt; 128

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 128

tctgggtcccc tctcctgctt rtagttttcct gggctaaaat c

41

&lt;210&gt; 129

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 129

tgggaccagt gccgccacca yggcccaagg acctggtgtt c

41

&lt;210&gt; 130

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

<213> Homo sapiens

<400> 130

gggctccagg cacacagcgg ycccagtaca cctgtcgctt t

41

<210> 131

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 131

tccgtggaac tcagagatgg yacctccctg cgaggtgggg c

41

<210> 132

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 132

aactctcccc tgctgctgag rcagatcttg gagcctcggc c

41

<210> 133

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 133

ccgccctgtg cttcatgccc yctatgcctc tcaactgcctg g

41



<210> 134

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 134

gtcctgaggc ccctcccacc rgagcctggg gtgccctcac a

41

<210> 135

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 135

gctgtgactg tcttggagac ygggtcttgg cgggcctggt g

41

<210> 136

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 136

ccaggagcct ctgaggcagc rggggcttct caaccacaca c

41

<210> 137

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 137

attttgtcag catgtcacgt ycctttcata atgaagcaag g

41

&lt;210&gt; 138

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 138

acagcactgc gggagccacg rcattctgcag acgcatttga t

41

&lt;210&gt; 139

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 139

tggactctct ggcgtccatc yagccacttc agtgcgacgt g

41

&lt;210&gt; 140

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 140

ggctggctgg gccctgggat satcgtgaca ggctttagtg g

41

&lt;210&gt; 141

&lt;211&gt; 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 141

acaggtggga gccgaggctc kggaggtggg ccgggctgag c

41

<210> 142

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 142

ccgcttcccc gtgctctggc ygtagcagaa agtgtccac t

41

<210> 143

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 143

agcctccac tgccttgtgg ytgaggggag ggggccgggt c

41

<210> 144

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 144

tctaacgctg tcttctttgt wctgaaaacc aaacaccttc t

41

<210> 145

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 145

tgccgggcag cggggaggga rggcgagtgg ttcccccaag t 41

<210> 146

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 146

gtgcaggcgc cctgcatccc ygcagccaag ttctgggcgg a 41

<210> 147

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 147

gacactgccc tgagccagga yggtaggtg ggacgccttc c 41

<210> 148

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 148

tgaggggttg ggactctaca raggagagtg gactcacggg g

41

&lt;210&gt; 149

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 149

gacacctctt cactgtcagc kctgagacac gcccctgccc t

41

&lt;210&gt; 150

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 150

caggccagtt ggaatcctac rtagagtgaag agcatctcag c

41

&lt;210&gt; 151

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 151

taagcagttta aactgatgc rtgatgaaaa ttccaacagc a

41

&lt;210&gt; 152

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 152

cctccaggtg gcaggaacac ygtgaggagc atgcaacgtg c

41

<210> 153

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 153

gtgggctggg acgccaggac rgtgaggggc ttcaaggtgt g

41

<210> 154

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 154

ctgggacgcc aggacggtga rgggcttcaa ggtgtgtttg t

41

<210> 155

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 155

ggaggagctg aaagagctgg rgctcgggat caggtgggttc a

41

<210> 156

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 156

actttgaggc accaccgcac mtgtccgtgc gtgagggaga c

41

<210> 157

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 157

tcccagtggt ggctctgtcc ycgtctcagc cgagcactca g

41

<210> 158

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 158

ccgtctcagc cgagcactca kcgccaggg tggctggact c

41

<210> 159

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 159

ccacaggccg gatgccttga yacttctcag ctgcagggt g

41

<210> 160

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 160

tggagagacc acctcagaca scaaggacgg gcatgccatg g

41

<210> 161

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 161

acctcagaca gcaaggacgg kcatgccatg ggtcccggca g

41

<210> 162

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 162

atgtctcaaa tctccctccc ygggaaatct aggcacaggt c

41



<210> 163

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 163

caggcccagg agcaggtggg kcctcctcac aggagcaggg c

41

<210> 164

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 164

actctgagca tgctggctcc ytccttcttt ccagggcagc a

41

<210> 165

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 165

cctggttggtg cttcggaccc rgaggcagac agaggaggcc t

41

<210> 166

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 166

acaatgactg ttggagccct ygagcaggct gtgtcacgtg g

41

&lt;210&gt; 167

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 167

actgggggat cctgaatccc rcctcctgat gccagtggag c

41

&lt;210&gt; 168

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 168

cacagtgtga actgttaggc sacagccaca tcttgccgga g

41

&lt;210&gt; 169

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 169

gagatggggg cggttcggga rgcaaaagca ggaaggcaga a

41

&lt;210&gt; 170

&lt;211&gt; 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 170

gcatgtgcat gggcagaggc ygttcccatc tgagtgggac c

41

<210> 171

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 171

ggccgcgtgc tcctgcagcc wtgggctcct ctggcagttc t

41

<210> 172

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 172

cccagggaca gatcttctcc rccagacgtc tctttctgcc t

41

<210> 173

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 173

gcagataatg tgcagctggg rtgcatgtgg ttgttgctcc c

41

<210> 174

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 174

tggcctgcta ctctctaagc stcaccatcc tgctcctgaa c

41

<210> 175

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 175

ggaggaagtc agcttcttac mgatggtggc tcccagcttt c

41

<210> 176

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 176

ttttctcctc tcaccttttg ygttcagagg cagaggtgtg c

41

<210> 177

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 177

gttgggccag gctctgacag raccctcggg accagctcct g

41

&lt;210&gt; 178

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 178

ggagccctgg ctgaagaagc sttacgacca aggcctggag g

41

&lt;210&gt; 179

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 179

ggacaggccg ggggttgagc rgctgcatga aggagggagg g

41

&lt;210&gt; 180

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 180

tcaccagagt gatttcctcg mggcaggtgc ctggggtagc c

41

&lt;210&gt; 181

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 181

gaggcaggtg cctggggtag yactgggcg ggggtccatga g

41

<210> 182

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 182

ggagagtaag ggggtggggg rcacttagga cagggaagct g

41

<210> 183

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 183

ccaggtgggg ccgtgtgcct stggcctggt gtgtggccca g

41

<210> 184

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 184

cagggaagct gggccctgaa ygagctgggc ttttgggccca c

41

<210> 185

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 185

attattgtga gcatgggaag wgcacatttg gtcacacatg t

41

<210> 186

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 186

gcctggctag acgcccacca rtgaccctga tgatggcagc a

41

<210> 187

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 187

tttgggtccag gaagggggac rgcagccagg agcgtctgga t

41

<210> 188

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 188

atggagatgt gctcccccg sgggtcagag gacctgcggt c 41

<210> 189

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 189

ctctggggga cgcataagcc rcctccagag gacatcagcc a 41

<210> 190

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 190

gggcttccag gtgtctgagc yccccggcat gtaggacccc a 41

<210> 191

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 191

ggctttgggg gaccctggac ycatttctag aaaacagcct t 41



<210> 192

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 192

ccagggctcc caggtcagag yggccatggt agcttacaat g

41

<210> 193

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 193

tacttagggag gcgtcagggg ytcacctggc catggccatg g

41

<210> 194

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 194

gatgacactg tcattcctaa rtgaatggcc ttgtgctgac c

41

<210> 195

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 195

ccaacgccgg cattagtcgc kcctgcgcac ggccctgtgg a

41

&lt;210&gt; 196

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 196

cggtgcactg taggactctc yccacgtccc ctaatcccat c

41

&lt;210&gt; 197

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 197

gcagttcccg cggatagaga rggtcggtc cttcccgtg t

41

&lt;210&gt; 198

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 198

tgtgggtgaa ctgtaaaaaa ytgctgtat tcaggaggat a

41

&lt;210&gt; 199

&lt;211&gt; 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 199

cttcaactaa tctgggaaca ytacactctg ttttaattttc a

41

<210> 200

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 200

tgggaaagct gaaaagggat kctgagacct gtggttgggg g

41

<210> 201

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 201

ccgacaggtca accctaccac yggggagggtc attgggcacg t

41

<210> 202

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 202

cgtgaaagca gcccggaag ycttccgcct ggggtcccca t

41

<210> 203

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 203

gcggggccgg ctgctgaacc kcctggcaga cctagtggag c 41

<210> 204

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 204

acttgccccg gcactcgcca yaggcaacac tgtggttatg a 41

<210> 205

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 205

aaagtgaac tgtaagaccc rtagagaaaa actctggttc c 41

<210> 206

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 206

tgccgaaatg cggcagatga ygactgggga cctgaaccct c

41

&lt;210&gt; 207

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 207

acttaccact ctgtcctctc ytgccaggcc tcttcctgtc a

41

&lt;210&gt; 208

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 208

ccgcacatct gtaccctgcc sccatcctcc agcagagcag c

41

&lt;210&gt; 209

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 209

tcagtcatgg gttctctggt yccaacttca ccgctgactg a

41

&lt;210&gt; 210

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 210

aggaggccgg gagtcaggcc rccctcagac cctctggctc a

41

<210> 211

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 211

gggagtcctt gggggaagcc kcatgtaggg aagcaggcct c

41

<210> 212

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 212

ggataaggac atcagaggtg rgcgctaagc cagcagcagg c

41

<210> 213

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 213

atctcttacc cacaccccca scatggtggg gaggttcctc a

41

<210> 214

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 214

ccatggtggg gaggttcctc rtcctaaggg atccgcagag c

41

<210> 215

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 215

tccctgcctc cctccttcag rgagctcaga aacaccttca a

41

<210> 216

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 216

ggaaaccctt cagaaccagg ytccaagcca aatgctttgc c

41

<210> 217

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 217

cagaatacaa aagtgggatg sgaggcaagg agtcccgtta g

41

<210> 218

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 218

ctcgaggtgg agcttagccc ygtgccagga gcaatgggac t

41

<210> 219

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 219

ggagtcagtc ttcacttgca mtgggggaac agatgcta a

41

<210> 220

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 220

ttatccagta aggtggctcc rtcacctctt ttcctggtgg g

41



<210> 221

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 221

gacggccagg tccggatggt kgtgggagct gctgggggca c

41

<210> 222

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 222

aggaggttgt aggggcttgg mctgaatttt gttccttgac t

41

<210> 223

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 223

gggaaggagg aaaggaaaga rggggagggt ggttctgctt a

41

<210> 224

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 224

taacaccgga cgcccagcag magtcccagc ttcttagaat c

41

&lt;210&gt; 225

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 225

agcaggcccc agccctgccc rctactcacc tgggccccac c

41

&lt;210&gt; 226

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 226

tttctgttgc accacggacc stcattctgt aaccgggata c

41

&lt;210&gt; 227

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 227

gtaaccggga taccagccag rgatggggag cgggaggcgc a

41

&lt;210&gt; 228

&lt;211&gt; 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 228

tcctgcggct cctactgggg mgtgcgctgg tcggaaggta a

41

<210> 229

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 229

tcactcaaat agagctgagt yagtcactca gctcttggac c

41

<210> 230

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 230

acaaactcac atgccaccag scatatgatg taaacatga a

41

<210> 231

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 231

aaagcagagg gctgtgcagg ygcccctgcc cctaggctag g

41

<210> 232

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 232

caaaggcctc atcctcaggg mggccaactc ttctgtttta g

41

<210> 233

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 233

actgcccagc tttaggttca ytcttgtaag gttgctggt g

41

<210> 234

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 234

ctgcccagct ttaggttcat ycttgtaagt gttgctggtg t

41

<210> 235

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 235

gcccagcttt aggttcattc ytgtaagtgt tgctgggtgc a

41

&lt;210&gt; 236

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 236

ccctgcgctt tgaagggatg ratgtgacct ctcccacatt c

41

&lt;210&gt; 237

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 237

tggtgtggcg gttcactgat yccccagcct tctgctcgat c

41

&lt;210&gt; 238

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 238

atggcaggta atgattcact rttgtggagt aagacttttt t

41

&lt;210&gt; 239

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 239

gccacgtgga agtgataaaa ytatctggaa ttatcttggt t 41

<210> 240

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 240

caccctgttt agcacctagc mcatccctg gcctctgccc a 41

<210> 241

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 241

agtagcacc ctccccacc rgctgtgaca aacaaaatg t 41

<210> 242

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 242

ctgatttgta tgccatgaac yttgagccga gggccacaga c

41

&lt;210&gt; 243

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 243

aatgctctat ttataaaaac yatctttatg ttttttactt t

41

&lt;210&gt; 244

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 244

aacgtgggca taaaccacca yctagtgcc aaaaagcaggt g

41

&lt;210&gt; 245

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 245

tgctcttgca caccctttcc ygacaccagc cctttcttta c

41

&lt;210&gt; 246

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

<213> Homo sapiens

<400> 246

tcggccggcc acgtggagcc ygctttcctc ctgcaccca c 41

<210> 247

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 247

tgggtgttacg cacagctcct ygtccctcc ctgcctgcc a 41

<210> 248

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 248

ctgtactggt tcagcgtgcc rgccatcctg aagggtgga t 41

<210> 249

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 249

atcccaggat tctacgattc yggtttgctc caggtatgtg c 41



<210> 250

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 250

gtatgtgctc ttggataagg wtcactatgg atagttggag g

41

<210> 251

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 251

atggcaaaca agggagtggg ycaggtgtca ggtgacgggg g

41

<210> 252

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 252

cccccttaa atcatttaac ygaatggtat gtaacaggtg t

41

<210> 253

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 253

gcagagtaaa gggactcact saagaagagg aacgtggggg t

41

&lt;210&gt; 254

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 254

gaggggtata ttcatgaaga ktccaggaaa aggtaaagat t

41

&lt;210&gt; 255

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 255

cggtttcata tgttactgat yatacaatga gacctaggt g

41

&lt;210&gt; 256

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 256

ggtttcatat gttactgac rtacaatgag atcctaggtg a

41

&lt;210&gt; 257

&lt;211&gt; 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 257

catatgttac tgatcataca rtgagatcct aggtgaaacc t 41

<210> 258

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 258

aaccctgcat tccccacaca rcaccacaa tcagccactg c 41

<210> 259

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 259

gagccaccct gcctaggcct rtgcttttgc tgagtcatca g 41

<210> 260

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 260

gctgggggtc ccagcaggaa rtggtgagac aaagggcgct g 41

<210> 261

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 261

ctggctggca gggagacagc mcaggaaggt cctagagctt c

41

<210> 262

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 262

gagaccttca cacaccctga yatctgggcc ttgcccagacg a

41

<210> 263

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 263

ctggttttca gccccagccc ygccactgac tggctttgtg a

41

<210> 264

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 264

agccccagcc ccgccactga stggctttgt gagtgcgggc a

41

&lt;210&gt; 265

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 265

tgtgatggtg gtaagggaac rggcctggct ctggcccctg a

41

&lt;210&gt; 266

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 266

catgaaggag gtgagaccac stgtgaagct tccctccatg t

41

&lt;210&gt; 267

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 267

ggaggtgaga ccacctgtga wgcttccctc catgtgacac c

41

&lt;210&gt; 268

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 268

gaagcttccc tccatgtgac wcctgggggc cggcacctca c

41

<210> 269

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 269

ctcacaggga cccaccaggg ycaccagcc ccctcccttg g

41

<210> 270

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 270

ttggcagccc ccacagcagg mccgattcc ccctcctgcc t

41

<210> 271

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 271

gcagccccca cagcaggccc rgattcccca tcctgccttc t

41

&lt;210&gt; 272

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 272

ctccctgcc aagggtgtgc yaccagggc cacagtcag g

41

&lt;210&gt; 273

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 273

ttttactttt cctgaatcag yaatccgagc ctccactgag g

41

&lt;210&gt; 274

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 274

aatccgagcc tccactgagg rgccctctgc tgctcagaac c

41

&lt;210&gt; 275

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

<213> Homo sapiens

<400> 275

ccctctgctg ctcagaaccc saaaagggag attcaaaaga t 41

<210> 276

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 276

gagtttgtgg ggcactccct rccagaggag accgtggact t 41

<210> 277

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 277

gctgtgagag gggctcctgg rgtcactgca gagggagtgt g 41

<210> 278

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 278

tggttcttct tggttctatg satccatgct ctgctccacc c 41



<210> 279

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 279

tgtgggttgc actgggccag racccctggc accttcaaga c

41

<210> 280

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 280

ctttccaggg cctgcctatc ycagctttct ccttcttgcc t

41

<210> 281

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 281

tccagggcct gcctatccca kctttctcct tcttgcctgg g

41

<210> 282

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 282

actgcgggcg aggagggcac raggccaggt tccaagagc t

41

&lt;210&gt; 283

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 283

ctgactggcc ttgtgagtgc rggcaagtca ctcagcctcc c

41

&lt;210&gt; 284

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 284

gagctgatcc aggacatctc ygcggcgcca ctggagtacg t

41

&lt;210&gt; 285

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 285

gccaccacc ctctcccagg yggcagtccc caccttgcc a

41

&lt;210&gt; 286

&lt;211&gt; 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 286

cagcaaccct gtgtcggcac yccctgcccg cttctccagt g

41

<210> 287

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 287

actgggggtcc caggggtcga sgagctggct ctatgggttt t

41

<210> 288

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 288

gctctgagct gtgagagggg ytcctggagt cactgcagag g

41

<210> 289

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 289

cctccccgct ccagctcctc wacttgccct gtttggagag g

41

<210> 290

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 290

ccactgactc ggggcttgcc maggctgcca gggctggcaa a 41

<210> 291

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 291

cctctcccct ggaggctgct ytaccgctg tgggggcgca t 41

<210> 292

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 292

tcccgtagcc caggcaagtt yggtagaccag agagcagccc c 41

<210> 293

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 293

cctgcttctc cctttacctg kctggctgtg tgaccttgga c

41

&lt;210&gt; 294

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 294

taggaatggc taagcgtgtc rttggcttct gtggccactc a

41

&lt;210&gt; 295

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 295

cattctcact gatgcagacg raagcttctg ggcctgggcg t

41

&lt;210&gt; 296

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 296

cacccttggc tttaccagc rtggaaacat tttacctgaa t

41

&lt;210&gt; 297

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 297

gcgtgggctt ctggaggag ygagaggaga gtggagggcc c

41

<210> 298

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 298

agcttgaaat gagccagact ytcctgggac ctgttgaccc c

41

<210> 299

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 299

agtactttgt tttatcctcc ycatcctcac aactttgcca t

41

<210> 300

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 300

gccaggatcc cttgagagac racatgaaca cagccaggag c .

41

<210> 301

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 301

tgcttcgggc tgggcttggc rggggcagct gtgctccagg c

41

<210> 302

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 302

caaactgggg cccttaatgc ygcacaccag agcctccttt c

41

<210> 303

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 303

ctctcacaca agggcggagc stcttccctt tgaggcagag c

41

<210> 304

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 304

agacagaggc tggggccaag ycagggttgc cggagcttcc t

41

<210> 305

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 305

gccaagccag ggttgccgga kcttcctgga ctggtcaggc c

41

<210> 306

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 306

ttttcctctt agagcttccc rtcgtgctct gtgtcgaggg c

41

<210> 307

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 307

caggcgggga gcctgaatgc ygcagtcgtg aggggtggcca g

41



<210> 308

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 308

tcataaaata atgatatcag yacacttttt ggaaatttga g 41

<210> 309

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 309

ctctgtgccc ggtgttgaga maggccatgc cctagagtcc t 41

<210> 310

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 310

gccatgccct agagtcctgg rgagttccac cccagaacag c 41

<210> 311

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 311

gaaccatctg ggagtcgttc ygtactgccg tgccgagggc c

41

&lt;210&gt; 312

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 312

agccatagta gctagccagc ratcagcgct gggaggggag c

41

&lt;210&gt; 313

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 313

actccacttc ccctgaacc yacccttcc ttctcctct g

41

&lt;210&gt; 314

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 314

gcgtgccgaa ggcgggaggg ytgggatggc tcaagacgtg a

41

&lt;210&gt; 315

&lt;211&gt; 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 315

ccagctgact cccacaccag yggtcagaga acattgtctt t

41

<210> 316

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 316

acattgtctt ttaaggtttc ygaagtgctg caataaagaa a

41

<210> 317

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 317

tctgatctca gagagctgac ratggaaaga attctaaacg a

41

<210> 318

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 318

agaccggtgc ctgcagttta kccacagct cagccctccc t

41

<210> 319

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 319

ggaagggcca gggctgcctg ygatgccag agcagtgcac t 41

<210> 320

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 320

agatcatact cgctcctggg rtgtttatta aacacctgcc a 41

<210> 321

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 321

gttcccggcg ttgcgtcgag sgtttctgct tgtgggggta g 41

<210> 322

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 322

tccaaagcct gtcttcctga kttcctgtgg aaggagagtc c

41

&lt;210&gt; 323

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 323

acccgccacc atgccagct matTTTTTTT gtatTTTTTTT t

41

&lt;210&gt; 324

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 324

agaaaagcag attaatgtaa sagtgacgct tagacaacaa g

41

&lt;210&gt; 325

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 325

ggcagaaaga gaatatagca rctattaaac acaaataaat t

41

&lt;210&gt; 326

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 326

tattgctgtc cacctgggtca rtgtgtcctg ctgataagtg c

41

<210> 327

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 327

aatacaatac ttattctgta yaattctaga gggcccagag a

41

<210> 328

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 328

tagaacaagt gaatatttta ygttcttagt ggtttatggt t

41

<210> 329

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 329

tacgttctta gtggtttatg kttggcagtt ttcccccaac a

41

&lt;210&gt; 330

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 330

tcaagacatt taataatgca yatgtttcag ctaacccttt t

41

&lt;210&gt; 331

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 331

ttatagtggg tttaagcatg rtttctaaaa aatttaaata a

41

&lt;210&gt; 332

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 332

aaaacattag aactgggaag rttaaaaaat ctttagtctt t

41

&lt;210&gt; 333

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

<213> Homo sapiens

<400> 333

tatgtgcacc ctaataacat rtttccttaa aactagtact a 41

<210> 334

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 334

ttggaaggta acttaatgta rgtgcctgaa aaacagggat a 41

<210> 335

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 335

gaatggggat ttccctcagt scgcccact ggctgctctt g 41

<210> 336

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 336

acctgttgcc ttaaactcac rcctgctttg tttttccagg t 41



<210> 337

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 337

tgctggggaa gaaagatcag sgtctgggac ttgttgattt t

41

<210> 338

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 338

agcagggcac gtcaccctcc yggcacaccc atgtgttcac c

41

<210> 339

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 339

ttgttatattt cattatgaac yatgaaatat ttcagctgaa a

41

<210> 340

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 340

gttgtctgta catgttctaa kgtttttag aacacgtgtg c

41

&lt;210&gt; 341

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 341

acggtgcttg gcctgcatta ycattttgta gtgaagtttc t

41

&lt;210&gt; 342

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 342

tcacctatca tcctcactgc raggatgccca ggatacctcc c

41

&lt;210&gt; 343

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 343

cttaagccat cgtgcaggtc rttgctgtct tctgctcact t

41

&lt;210&gt; 344

&lt;211&gt; 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 344

cccaggctgg agtgtagtgg ygtgatctcg gctcactgca a

41

<210> 345

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 345

ggagtgtagt ggtgtgatct yggctcactg caacctccgc c

41

<210> 346

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 346

ctcggctcac tgcaacctcc rcttcccggg ttcaagcagt t

41

<210> 347

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 347

aatgttcagt ctctcaattc ytggtcatct gatttgttcc t

41

<210> 348

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 348

taaataaata aactattggt ycctttcttg tcttataagg t 41

<210> 349

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 349

tactgcagcc tgatacttct yggcttaagc catcctctca c 41

<210> 350

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 350

caccccaggc tcctgagtag ytaggactgc aggtgcacgc c 41

<210> 351

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 351

cccaggctgg tctagaactc stggccgtaa gggatgcccc t

41

&lt;210&gt; 352

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 352

gttgatggcc ttatttatac rtttcatta cagcttctag t

41

&lt;210&gt; 353

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 353

caaatatattg aaaatgggac scaggcctga ggaagagctt t

41

&lt;210&gt; 354

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 354

taagctcagc atttctgagc rtgtgctgat tttaggaaat a

41

&lt;210&gt; 355

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 355

gcgtgtgctg attttaggaa rtaaacagtt atcgtattga a

41

<210> 356

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 356

gattcaacgt acataccagc ygacattgac aggtgaatgg c

41

<210> 357

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 357

gtctccttaa aagtggtgctc kctgcccctg gcttgcccca g

41

<210> 358

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 358

aagaccagcc tgaccaaaac rgtgaaaccc cgtctctact a

41

<210> 359

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 359

tgggaggcag aggtcgcagt ragctgagat cacgccgttg c

41

<210> 360

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 360

ggacttcact ggggggttccc rctgcttctg ggtggccccc g

41

<210> 361

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 361

gtttgtctga cactggggac rgggcaggaa gcaccactat g

41

<210> 362

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 362

aaagggtttt ttttgaactt sgtaattcaa agatttaaga t

41

<210> 363

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 363

tcctgggtac agagttggcc ktgaacaaac atgagtcctt c

41

<210> 364

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 364

cttccccact ttcagatctc ygcaaatgac ttcattgcca a

41

<210> 365

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 365

cgcttcgatg cggactatgc rgagaagatg gcaggctgca g

41



<210> 366

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 366

agagctcccc agagaggact rtgaggctgc atgatgcatg a

41

<210> 367

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 367

gagtgagacc cccatctcta yaaaattttt tttaaaaagt a

41

<210> 368

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 368

atgcctaagt ttacagtagc yaggcaggaa aggcaaac a

41

<210> 369

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 369

ccagagcctg aggttggtgc wggggcccct ccatggctgc c

41

&lt;210&gt; 370

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 370

ctatctctcc agtgcctctc ygtccctgtc tggaccctgc t

41

&lt;210&gt; 371

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 371

ctgtccctgt ctggaccctg mtggggggcc acagagcagg c

41

&lt;210&gt; 372

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 372

tcactagttt cctgctgctg rtgtactcct atgccgtgcc c

41

&lt;210&gt; 373

&lt;211&gt; 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 373

tcgtctgagg tcaggagttc ragaccagcc tggccaacat g

41

<210> 374

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 374

ttttgtccta taaaatggca rtttcatgtg gcccaagctg a

41

<210> 375

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 375

gaggcagtga tccgggccaa yggctcggcg ggggagtgcc a

41

<210> 376

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 376

gcaaattttt ggtattttta ktacagtcag ggttttacca t

41

<210> 377

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 377

gcagatctca ctttctggca rattccctga atttgctccc c

41

<210> 378

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 378

ttcatagggc ttttcctca yttgttttgc aattttgtat a

41

<210> 379

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 379

gaaaagagac tagaggcagg rgagctttgc agttcttcta a

41

<210> 380

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 380

tggctggcag gaaggtgagg sagtcctctc ttctctggtc c

41

&lt;210&gt; 381

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 381

acatgaaggc aggatccaga ytgaatgttt ggagggaact a

41

&lt;210&gt; 382

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 382

ggctcacgcc tgtaatccca scactttggg aggccgaggc g

41

&lt;210&gt; 383

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 383

cactttggga ggccgaggcg sgtggatcac aaagtcagga g

41

&lt;210&gt; 384

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 384

tcctgttaac tcacagagaa yggaagggt ggaacgggac c

41

<210> 385

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 385

acactaatgg ccttacacga satggaggat ttacatttg a

41

<210> 386

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 386

gtagacttgt ttatttattc mttcccaatc taggccctta t

41

<210> 387

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 387

gagtgtgtga gctagaaagg kgatcctgag tctgatttgg g

41

<210> 388

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 388

gggctactat cagcagccac yacctcagga aggatgactt c

41

<210> 389

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 389

aagacttgga agcaaataga kaaaaaaaaa atcgtagaaa t

41

<210> 390

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 390

caaaatctcc aaacacccta raaggaaaga atcttttctt t

41

<210> 391

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 391

ctgccttctt taatggaaca ytctcacttc tcttcaggaa t 41

<210> 392

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 392

ctttgtgttt actttgtttt yacttggtac aaaagtgttg t 41

<210> 393

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 393

tctgctccta gagatggagg mgtcccacag ccacagtgtat g 41

<210> 394

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 394

agctactgaa cctctccac rtaactgtat ttcaggggca g 41



<210> 395

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 395

acttgccat aaaatcatta ycattctaaa taaagttaat a

41

<210> 396

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 396

aacatttaaa tagtcattta yagcaatgca caggataat a

41

<210> 397

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 397

attacataat gctcaaaaat rtcttgaaaa actggttggc a

41

<210> 398

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 398

gtacttgaca ttaaaaaata yctgatgttt atatatccat a

41

&lt;210&gt; 399

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 399

ttaaaaaata tctgatgttt rtatatccat aaatagctaa t

41

&lt;210&gt; 400

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 400

tttaagattg tcctcatatt sttacttcct ttggttacta a

41

&lt;210&gt; 401

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 401

aatgtttatg aaaatagact yttatctggt tttagtggcc t

41

&lt;210&gt; 402

&lt;211&gt; 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 402

ctgcatcatg ctgtaaaagg rttgatattt gctttccaac t

41

<210> 403

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 403

taatagaatc caaaggagga matcaagaag atcattagat t

41

<210> 404

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 404

aatacattac ttccatttaa rtagtctggt tattgtggct t

41

<210> 405

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 405

agatgtaaaa aattattcaa wttttaaaag cctgaaaaat t

41

<210> 406

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 406

tttaaagtgt ctaaatacaca matctgaaga aataagagat t 41

<210> 407

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 407

tcagatccca gttttgttcc kttgattctg agtttcctaaa t 41

<210> 408

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 408

tttgacccag gacactgtgt kccactgctg tctaccgagt t 41

<210> 409

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 409

gtagttcaga ttttggaat mttttttcta tatcatacct a

41

&lt;210&gt; 410

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 410

agccggacag tccgccgggc rgtgatccgg gggccgctcc c

41

&lt;210&gt; 411

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 411

gcgctgggga ccagccgccg ygcccgcctc ggagtcgcgg c

41

&lt;210&gt; 412

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 412

aggagtgaac cacatctttg wtttctaaag gcagaaacca a

41

&lt;210&gt; 413

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 413

gcagagacca atgttttggg sctgaggctg gttcagaaaa a

41

<210> 414

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 414

tactgaaaca ttctgcagaa ygttatacta tgagaagaaa t

41

<210> 415

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 415

ggactgggct ctgtacacac ytcgtcttac tgtgtgtaaa t

41

<210> 416

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 416

caaaaccctc ttaatattct rtttctatct gtctcagaac t

41

&lt;210&gt; 417

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 417

tctgtctcag aactgattgc rtgactctag gatcgctata t

41

&lt;210&gt; 418

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 418

agctggaaat tacaggcaca ygccaccaca cccagctaat t

41

&lt;210&gt; 419

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 419

aggcatgagc cacggcgccc rgccaattta tcagctttaa t

41

&lt;210&gt; 420

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

<213> Homo sapiens

<400> 420

ttccttggtta aaagttacca sggttggcca ggcacggtgg t 41

<210> 421

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 421

gttaccaggg ttggccaggc rcggtggttc atgcctgtaa t 41

<210> 422

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 422

ttagccaggc gcattggctc rtgtctgtaa tcccagcact t 41

<210> 423

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 423

ttctcccctc tcctcaccat ygcacacag gtgatctaca t 41



<210> 424

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 424

gagggcatcc agctctgggg rctggacctg ggggtttgtg g

41

<210> 425

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 425

ttccacgctc cttccttggc ygagtgcctt ccctccgctg a

41

<210> 426

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 426

cctgcagaag ggggtccctt ycatgtccaa gcagtaatgg c

41

<210> 427

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 427

taatggctgc agcatggagc rttgtggggg cattgagaca g

41

&lt;210&gt; 428

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 428

ccctcttctc caggggtctg yggcgactgg aagaaccact t

41

&lt;210&gt; 429

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 429

atgaagcctt gtgccatctc rctgtgtcgt gccagcacct g

41

&lt;210&gt; 430

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 430

ctgccagaga gaaacaggaa rggaggaaga gccacacaat t

41

&lt;210&gt; 431

&lt;211&gt; 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 431

caggaaatga tttggagaag kactggtgcc attgttggca c

41

<210> 432

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 432

ggcctcttag gtttcagcca mgacaggtga ctcttagcac c

41

<210> 433

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 433

caacgtaaga gcgcttctca wtgtccagct cctttgtttc t

41

<210> 434

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 434

aatcccagca ctttgggagg mggagatgtg cggatggatc a

41

<210> 435

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 435

gactgtatgt ctgctattca yataggaaca aataattcat g

41

<210> 436

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 436

aaatgaaacc aacaccaaca stgcagagaa gcaaacaaaa g

41

<210> 437

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 437

aagcagctaa attgtgttcc rtacaggtgc aattaggcag g

41

<210> 438

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 438

atggtaaagt tcgcctgggt rcagtatgtc agcatcctgc t

41

&lt;210&gt; 439

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 439

gcacttatcc tagaaaggcc rtttctgaag actcagcagg a

41

&lt;210&gt; 440

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 440

ctggctcccg ccggccaccc ygggaccgca gccacgtctg a

41

&lt;210&gt; 441

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 441

gtagccccag gacaccccca kcctcaacat cccattctgg g

41

&lt;210&gt; 442

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 442

ggagcttcca gtggcttggt yacccccgac tcttcgtcca t

41

<210> 443

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 443

gcagggtcct gcactctgca rggggcaatc acagggtggga g

41

<210> 444

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 444

agcactggaa aaagtacagt ygcacttgta gcggaggtgg g

41

<210> 445

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 445

ctcctgtccc cgcattgagg sgaaggagca gaggtgagat c

41

&lt;210&gt; 446

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 446

gccccaggtc tcatagctcc scattggcag tgctgggatt t

41

&lt;210&gt; 447

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 447

cactgggcag taattggggc rtgggatggg catgagggcc c

41

&lt;210&gt; 448

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 448

gtgttttggc gacttgaaga ytccttagt tcgcgggagt a

41

&lt;210&gt; 449

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

<213> Homo sapiens

<400> 449

acctgagcag aaaattctct ycttcgctga aatgaaaatt g 41

<210> 450

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 450

aagaatttgt aaacatcaca rgcaacttgc agttatatc g 41

<210> 451

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 451

ctataactat ttcaaacata ygaaacaggc ataattggat t 41

<210> 452

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 452

atttagaata ttcatttacc magaaatcca aatataacct g 41



<210> 453

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 453

ctatccagtg acaagaggaa mcaagaacct cagttcaggg g

41

<210> 454

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 454

agtgggcgga ggcgagaagc rtcagtgttc attcctttgc t

41

<210> 455

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 455

gctacatctt gtcagccagt yagaatttta aacacagcca g

41

<210> 456

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 456

acggaaatat ttgtgctgat wcttactgac tgaaatcacc t

41

&lt;210&gt; 457

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 457

catggcctcc gttccttcat rttacagagg tgtgagggga g

41

&lt;210&gt; 458

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 458

cacagtggcc ttatgccttg yagcagggcg cctctcaggc t

41

&lt;210&gt; 459

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 459

tcctttgatg tatcaagttt ygtgctgaat gttttcagtg t

41

&lt;210&gt; 460

&lt;211&gt; 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 460

ttacacctgg agaggagcac ygcagcggtc cttaatactg c

41

<210> 461

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 461

agaagcacat tcctgaggaa ytgaaggtgg gcacagccag g

41

<210> 462

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 462

cctgatcatt ccctagctgg ratgaggggt gcactctgga a

41

<210> 463

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 463

tctggaaggc ctctcacttc staacccccca ttctggatct a

41

<210> 464

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 464

gattgttcta aatggtgtgt rtgggtctac tgaatgtcca c 41

<210> 465

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 465

acctgaaggg actggtggcc ktccagacag gcctgttttt g 41

<210> 466

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 466

ataattatgg gctctgctta ygaaatttag cttcagacag g 41

<210> 467

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 467

tgctgcccac agagtcggtg rtcactcctg gccactgttt g

41

&lt;210&gt; 468

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 468

ccaggagcat tttcttccat ygaggagatc cccgaaaacg t

41

&lt;210&gt; 469

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 469

ctgagttctg tacttggcag rttgatcgga ggaccacaga g

41

&lt;210&gt; 470

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 470

catgaaggtg acatcatttt rttaatagaa attagcaggc a

41

&lt;210&gt; 471

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 471

aggaggaacc ggacagagac scgggggatc cagtttgaag a

41

<210> 472

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 472

gagaccctgg aggacgatgc yccatacatc ttaaaagagg c

41

<210> 473

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 473

tcaaatatct ttattagacc yggggctaac caggtgaaga t

41

<210> 474

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 474

ccacacccct cctttgagga ygcccggggt ctcccacagg c

41

&lt;210&gt; 475

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 475

ggaagcatca cacagcgta rgagccgttt ccttcagtg t

41

&lt;210&gt; 476

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 476

tgaggttctc ctggctagtc rgggtggctt cacccatcac t

41

&lt;210&gt; 477

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 477

gcaagggggc tgctgaaatc scagagactt ttgcagcatc a

41

&lt;210&gt; 478

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

<213> Homo sapiens

<400> 478

gggtggtgtg gtgtccaggg rtccatcttt ccagaatcca t

41

<210> 479

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 479

aggggaggct ttttctacct ragaagggga gtgtctttga g

41

<210> 480

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 480

tccagcagtg cggttcctg kcaacaaggt aggccctggt g

41

<210> 481

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 481

ccagcagtgc ggcttcctgg yaacaaggta ggccctggtg c

41



<210> 482

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 482

cacacgaagg tgtgcactca yggcctgcag ggcacccagg t

41

<210> 483

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 483

gcatgctttg ctcacttgga mtctccagaa gcagggaaca g

41

<210> 484

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 484

gccgagaccc tcagcaggat rgtgcagtta cagggctgag c

41

<210> 485

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 485

caggtttcta aaataataat ygaaaggtga gtgatgttta c

41

&lt;210&gt; 486

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 486

taaaattttc aggtctgctt ragagttaaa ggcaaagagt t

41

&lt;210&gt; 487

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 487

ccttcttccc caaccctga yggcagactt gggaatttga a

41

&lt;210&gt; 488

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 488

tgcagcttaa gatctgcctt rgtatttgaa gagatataaa c

41

&lt;210&gt; 489

&lt;211&gt; 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 489

aaatatagaa tgaaaattat rtattacaaa gctcttaaaa a

41

<210> 490

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 490

caatgagaaa ataaagcaag sagggtagaa ggaggtagaa t

41

<210> 491

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 491

tctaagaaag tagggactat ragaaccct atgtatctat a

41

<210> 492

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 492

ctatgagaac ccctatgtat ytatatccac catagtattc t

41

<210> 493

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 493

aaaaggcagg ttggaagatg maggagggga gtatgcagaa a

41

<210> 494

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 494

taaccatctt gcttaacctt rtcattttta gccaaagtc t

41

<210> 495

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 495

aatgataca tattcaggaa rtcaaaaatc tctgacttag a

41

<210> 496

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 496

aaatctctga cttagatacc yggcaataat aatcaaagt a

41

&lt;210&gt; 497

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 497

aaatttgaaa gaaattgaag ktctgtggtt tttatttatc a

41

&lt;210&gt; 498

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 498

taggtatgta ggagggtccc sttatataca tagttgttaa t

41

&lt;210&gt; 499

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 499

tctattccat gaccacaatt kttacctgta acttgaatag t

41

&lt;210&gt; 500

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 500

cctaggaccc aacatgagac rtaatatacc atcagtaaaa t

41

<210> 501

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 501

ggtgtccatt ccctcaagaa kttatacttt gtgttacaca c

41

<210> 502

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 502

agtaacaggc tagtagataa yataaataac tgaggccaac g

41

<210> 503

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 503

tacatgaact tagagaatca rgtagatcac acacaccaac a

41

&lt;210&gt; 504

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 504

cacaccaaca ataaaattac rcagaatgat aaaagaattt g

41

&lt;210&gt; 505

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 505

ttctgatcat gtagtaacaa ytataaagaa aataataatg t

41

&lt;210&gt; 506

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 506

aggcaaagca gaaccttttg mctcacacaa cattatatta t

41

&lt;210&gt; 507

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

<213> Homo sapiens

<400> 507

agatttttatt cctctctctt yttgagttga agaaataagt t 41

<210> 508

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 508

cacctttcaa gggtaagtgg maaaaaatag aaattcaaat a 41

<210> 509

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 509

aatcttgctc tttgaaccat wctgtcagtg agagtcaggg a 41

<210> 510

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 510

tggtacagag gacttaaaac rgttgtcttg cttgcaaacg g 41



<210> 511

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 511

cagcctccca agtagctagg rctacagaca tgtgcaacca t

41

<210> 512

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 512

atcatgtgtg gaactggaat ygggtgttat tcaagcaaaa a

41

<210> 513

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 513

acatttgcgg taaagcgata rtttattcca agctaatcat g

41

<210> 514

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 514

aaatggaggc tacatggcta mggctgaatg agcatgacct t

41

<210> 515

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 515

tacaacttgg aggatgcatt kaggctgcag aatatatgtt t

41

<210> 516

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 516

gtctagcaga aaatgaaaag rtggaaggat gagaaaaatt a

41

<210> 517

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 517

ctatTTTTTTa aagcgtgcat ycttacataa gacttaaata t

41

<210> 518

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 518

aaggcaatga gagacgaaag kgcttgcaca aggtcaccgc g

41

<210> 519

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 519

atgtattgta cccttcaacc rttatgtacc gagtatctac t

41

<210> 520

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 520

acaattgaca aggcaagatt ytgaaaacaa atcaaaaata a

41

<210> 521

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 521

tgagagaaga gaagcaggaa sttgagagag gaggaagaga g

41

<210> 522

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 522

tatgcattct tctatattat rcaagacaaa aatttttagga t

41

<210> 523

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 523

acactcaggg aacatgcctt rgttcaccat cacaagatta g

41

<210> 524

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 524

ctgcttgaaa aatgagtaag yttctgatgc tttctttgca c

41

<210> 525

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 525

agcaccttct cccagtacac rgtggtggat gagaatgcag t

41

&lt;210&gt; 526

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 526

ttcgtttgaa gtcacggtc rgcttgacac catggtatga t

41

&lt;210&gt; 527

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 527

tgaaactgga cttgaaagta maaatgagac aaaaatttat g

41

&lt;210&gt; 528

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 528

taacccttat actgtattgc rtcactttct aacaggcagc t

41

&lt;210&gt; 529

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 529

gtctgtgtgg ttgttgggt rttgcctgcc agtgttcaac t

41

<210> 530

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 530

gttgagaaac actgcctagt mccgtctgtg gtcctagaat t

41

<210> 531

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 531

ctatcacaga ataatccgca yagaacacta agcagattac g

41

<210> 532

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 532

tgtgcagaca cagaaagttt yacttaactt tctacaccta a

41

&lt;210&gt; 533

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 533

tcagtagcat gtgctgcact ygctgcagta gttcaatggg a

41

&lt;210&gt; 534

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 534

aacctcaacc tttagaaggc raaccttacg gtgtttataa a

41

&lt;210&gt; 535

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 535

tgaattgaat taattaatac rtgtatttga tgtatcaaac a

41

&lt;210&gt; 536

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

<213> Homo sapiens

<400> 536

tggcatagcg taaagagact wggaaaaatg gaataaagcc a

41

<210> 537

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 537

aagtctaacc atatcaccaa yttagtatgc cattgtacta t

41

<210> 538

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 538

gctgctatatt atttcaagta rgccacaaaa tttccttatt t

41

<210> 539

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 539

catttttaga tgaagaccaa kgttgtgaaa gcaaataaat a

41



<210> 540

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 540

tctccacatt tggcttagcc yacaggatca tcatattatg a

41

<210> 541

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 541

tccctcatct cattgcccac rctcattgct ttaattcagt c

41

<210> 542

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 542

atttacattt tgtaaggcta yaattgtatc ttttaagaaa a

41

<210> 543

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 543

gatatagtaa atgcatctcc yagagtaata ttcacttaac a

41

&lt;210&gt; 544

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 544

aaacacttgt tatgagttaa sttggattac attttgaaat c

41

&lt;210&gt; 545

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 545

aatataaaca tagagctaga rtcatattat catacttattc a

41

&lt;210&gt; 546

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 546

tacatcaaaa gaaataaatc yaagaaggaa taaacacatt t

41

&lt;210&gt; 547

&lt;211&gt; 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 547

tcagcactct gtgtctagct waaggtttgt aaatgcacca a 41

<210> 548

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 548

gaacccatca attccgtaca mattttggtg actttgaaga g 41

<210> 549

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 549

aaatttaccc taaccagcct sactctctgc cactttctgt t 41

<210> 550

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 550

ttgtgtgcca cgtggggaag rctgaggacc gggagcagct g 41

<210> 551

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 551

tgtctcagtt cacaggatca ygactctttt tctcgaaact g 41

<210> 552

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 552

ggcttttgtgt gtgctccatt rtctgaactg ggcctgctgg g 41

<210> 553

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 553

tttgacttcc ttacatgggt ractgtgtga gtcactctgt t 41

<210> 554

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 554

gcattggggtc atgtgtatgt stgagtgggg ctgaatgtaa g

41

&lt;210&gt; 555

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 555

cagggatgaa ggagcagagc ygctgagagg ccacacaggt g

41

&lt;210&gt; 556

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 556

tttccctggg gttttccctt ygcattccat cctccctgag c

41

&lt;210&gt; 557

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 557

agcgacgtta tgaaattccc macattcac atttctataa t

41

&lt;210&gt; 558

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 558

ctccttagcc ccccagaggg ycccaacttt aagagcatat t

41

<210> 559

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 559

aggggtgcag gatggggtgt kagctggagg gcagggggta g

41

<210> 560

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 560

ccccccacat aagaggtggg sttgtccaag actccgaggg a

41

<210> 561

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 561

cgcccagctc cagggaggcc wctgaagaca gaggtcagcc a

41

<210> 562

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 562

cagccggccg tgcgccgggc ygcgtcatg tgcgaggacg c

41

<210> 563

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 563

ccgtcgggtct gctcggcccc sctccctcgg ggctgggcag g

41

<210> 564

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 564

gctcctcagc atctgctcac rccagggacc cacacctctc t

41

<210> 565

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 565

aaggctccat cctgagacaa maagtcaggt gtgacctgcc c

41

<210> 566

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 566

aggaggaaga cctgtatccc rgggacaccc tcctccactc c

41

<210> 567

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 567

cctccaggct gctaggcaga yggcctcctc taaagcccag c

41

<210> 568

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 568

tgaccagccc tgccacccga kgagccttgg gcagaaccct g

41



<210> 569

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 569

actaccatgg aggccccac racagagcgc tgccccttga c

41

<210> 570

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 570

aataataata ataataataa waaatgtatt ttaaagatgg c

41

<210> 571

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 571

cgtgcccaaa cctggtgatg ratcccttac tatttagaat a

41

<210> 572

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 572

ccatccatac ttgtccacaa ragaaggaac atgagcttta t

41

&lt;210&gt; 573

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 573

gatttgaaat cctgtggaca yggggtgaat tacttttaaa a

41

&lt;210&gt; 574

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 574

attttctgtt tgtaaattcc rgtatcaggg ctatagtta a

41

&lt;210&gt; 575

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 575

actattctcc ctcttcgact ygtgatgact ataataatct t

41

&lt;210&gt; 576

&lt;211&gt; 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 576

tacctattga agtaagccta ygtcatatcc acctatttgt t 41

<210> 577

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 577

ccactgattc ccagagctag ktcattaaga agacagtgcc t 41

<210> 578

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 578

cagattactg gagggctact rtttgctcac caatgcaaat g 41

<210> 579

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 579

gggatatttg tctcctttct scccagtgca tgttggaac c 41

<210> 580

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> modified base

<222> 21

<223> n represents a or deletion

<400> 580

atatatattc caattaaaa ncaaaataaa tttccgaaac t

41

<210> 581

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 581

caacaaagag attttttaaa rctttttaaa acaccagaca g

41

<210> 582

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 582

cagcactatt cgcaatagca ragatgtgga atcaatctaa a

41

<210> 583

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 583

agcagaaaaa ataaataatg ygtactaggc ttactacctg c

41

<210> 584

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 584

caaaacaaac ccccatgaca ygagttttatc tatataacaa a

41

<210> 585

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 585

ataagattaa tatctgcata maaatctttg tttacagctt g

41

<210> 586

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 586

tgtttacagc ttgttatata ytgaattatg tctgctcccc c 41

<210> 587

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 587

ttaatctgat aggattggtg scyttataag aaaaagaaaa g 41

<210> 588

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 588

ttgctctctc cccagtcgag ktaccaagga aaggccatgt g 41

<210> 589

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 589

tcaattggct ttatctgcga ytctggaatc aggcaatact c 41

<210> 590

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 590

gcgattctgg aatcaggcaa yactccattt cataaaacag a

41

<210> 591

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 591

cctcagcttg cacttggcct rctaattctt atataatcca a

41

<210> 592

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 592

agcctgcctg ctggcagtga sccatcatcc accattctca c

41

<210> 593

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 593

gacataaggt tctctctatc wgcattgtatg gtttgccttg t

41

&lt;210&gt; 594

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 594

gactgcgtga ccaggtggaa ytagcctcag catggaaggg t

41

&lt;210&gt; 595

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 595

gttggtgtag ttatatactag rttatgaatg atagccttaa t

41

&lt;210&gt; 596

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 596

tgccaagttg cagggtgggg saggactcac aatagtgcatt c

41

&lt;210&gt; 597

&lt;211&gt; 41



<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 597

atagagcctt acctgaagaa rggtgtgcag tatgcatggt t

41

<210> 598

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 598

ctgttcaggg aggatcccgg rttccaacat ggttctttat t

41

<210> 599

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 599

gcctccgtct cacaccaaca rgcagatttc cccaccacgg c

41

<210> 600

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 600

gagggaagat tgtgcagccc yatcactgtg tcggggccca g

41

<210> 601

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 601

ttttcagggc ctgtccctcc ratgggggca ggcttctccc a 41

<210> 602

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 602

gtcttgggac agaggagttg rgggagttga aattaggccc t 41

<210> 603

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 603

gtcatttctg atgggggtcat yagggaaatg ggattgagcg c 41

<210> 604

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 604

tgtgtggtag aagcagcatt ytaagcacta cgtgaattaa c

41

&lt;210&gt; 605

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 605

gctttcatgc aggattgac stagtgggat gtattaggaa g

41

&lt;210&gt; 606

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 606

ttttgggaac acctgtctag rtgttaagag ccagtggaat a

41

&lt;210&gt; 607

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 607

taaacttggt ttattgttta yatgttactc tgaacattga a

41

&lt;210&gt; 608

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 608

taaaattagt atctctctct rtaagttcat tatttaagat a 41

<210> 609

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 609

tagaaaaatg tgtatcacac ygtaagtgtt cagtaatgtt a 41

<210> 610

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 610

ctttatctag atattatagt mcctcatttt acttttaaac t 41

<210> 611

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 611

gtaaagagat taaacacaca ygcacacata catataccta t

41

&lt;210&gt; 612

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 612

agaaaacctg agaatgaca yaattttatTT aaagccatag t

41

&lt;210&gt; 613

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 613

gccagtaatt acatgtagcc rtttacatca aattagctaa t

41

&lt;210&gt; 614

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 614

taatgaaagt aaatgtttca rcttccctaa caaaagttga a

41

&lt;210&gt; 615

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

<213> Homo sapiens

<400> 615

aaatgtcaga aattttttgt rccgtcagtc atcaacaaga a

41

<210> 616

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 616

aaggagcata cagaaaactt sccatgatgg ggccittgtg g

41

<210> 617

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 617

tctaatagtc cccagtatta rtggtgcaca tcttcatgtc c

41

<210> 618

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 618

tcttttttca tctctgttaa yatcaacat acagttaaac a

41

<210> 619

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 619

ttagtattgg aactaaactt ytctagtgtt gagaactttg g 41

<210> 620

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 620

aaattctaac taattaaagg kttcatcctt tagtaactag a 41

<210> 621

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 621

tataaagttg tggttaatga rtatatatga ataagaatat t 41

<210> 622

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 622

agaaggaaaa aggccatttt sttaagaatc cctgagatat g

41

&lt;210&gt; 623

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 623

atagaaggag aggctatact rcctccttaa gtctcaggac c

41

&lt;210&gt; 624

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 624

actaaggata aaaatatggc rtactcagtc acattggaac t

41

&lt;210&gt; 625

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 625

aggccttaat gacatatttc ycctcacata aagatacaac a

41

&lt;210&gt; 626

&lt;211&gt; 41



<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 626

taatgacata tttcccctca mataaagata caacatgctt t

41

<210> 627

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 627

tatggtaact gaagaaaatg rcattaagtt cctaaagtta t

41

<210> 628

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 628

attctgttaa gaagttctta yattaagaaa tattgtctcc t

41

<210> 629

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 629

gagaatatag gagcttctgc rtatgcctga aagtcagtca g

41

<210> 630

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 630

attactcatt taatgaataa rtggattact gagcactgtc t 41

<210> 631

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 631

actgctgtcc aggggtccat ytggggctga gcccagctgg a 41

<210> 632

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 632

ctgtcctctt gttcgggagg ygtggcagct ttcccttac t 41

<210> 633

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 633

aactatgaac tagctgtggc yctctcccgc tgggtgttca a

41

<210> 634

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> modified base

<222> 21

<223> n represents a or deletion

<400> 634

tcctgccc aa gaatgctgcc naaaaacggc cccaggcctc a

41

<210> 635

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 635

tctggaccct gaacaggagg sgacatcgtg acaaagcaaa t

41

<210> 636

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 636

atcagcaggc gatggttact stgggcgggt aaatcaggta

41

&lt;210&gt; 637

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 637

gtaaaggga agggcggtcc wcaactgaga agtgaagatt c

41

&lt;210&gt; 638

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 638

attatttgct ctacctcagg rtttttcggg tcaagcgaga t

41

&lt;210&gt; 639

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 639

ctcatcagggt gtgtgtcaga kggcttggtg ctggccagtc t

41

&lt;210&gt; 640

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 640

attgtaatag attaacaag kttatgaaag tagtgtacat a 41

<210> 641

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 641

tgtaatagat taacaagtt katgaaagta gtgtacataa t 41

<210> 642

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 642

gtgtacataa tgtacatagt rtagttgaac acatagcaag c 41

<210> 643

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 643

gatggctata tgaccaataa wgatacatat aaatgtatag a

41

&lt;210&gt; 644

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 644

agaaagattg cagctgatag rtgtcaggct aataaggaca c

41

&lt;210&gt; 645

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 645

aatggcagag gactggaaat ktacatttta agctttaccc t

41

&lt;210&gt; 646

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 646

gccttcctct tcagcacatt yccaattata cttccaattc c

41

&lt;210&gt; 647

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

<213> Homo sapiens

<400> 647

atttcaattt ttttttttgg rgggggagac agagtctcac t 41

<210> 648

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 648

aattacctcc caaaggcctc wtatcccaga tactatcaca t 41

<210> 649

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 649

ttctcaaatt tcattataca statctctca acccaaagtt t 41

<210> 650

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 650

tttaactata gatgccttct kctcctcttg tgtttgattt a 41

<210> 651

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 651

tcactgcagc ctcaacctct ygggctcagg tgatcctcca a

41

<210> 652

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 652

aaaaaaattt gtagatatgg ktactcccta tgttgcccag g

41

<210> 653

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 653

ctccctatgt tgcccaggct ratcttgaat tcttgggctc a

41

<210> 654

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens



<400> 654

gtcagacaat ggccttcagc rtcctctctt tgcagaatat g

41

<210> 655

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 655

ttttggagac acttttcaga sagagcgttt ccagcatctt c

41

<210> 656

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> modified base

<222> 21

<223> n represents a or deletion

<400> 656

tccctttcca tttttaagtt ngactttttt ttttcacctc t

41

<210> 657

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 657

atacacatat ggaacaatta mctaaaaact taaggtaata t

41

<210> 658

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> modified base

<222> 21

<223> n represents c or deletion

<400> 658

gggtttatag tgttcccccc ntccccgccc ccaaaagacc c

41

<210> 659

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 659

ccatttctatt tgtcaactgc rtaacacagg cgtagaagtg g

41

<210> 660

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 660

aaatgtctgt ccttttggca ygttgtgaag gagaacacta a

41

&lt;210&gt; 661

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 661

attggagggtg acgatatctc ygtgatgctg ggggagaaat c

41

&lt;210&gt; 662

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 662

attgctatag aagagagtaa ygtaaagcag aaatagtttt c

41

&lt;210&gt; 663

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 663

tttgaaatta gtgtctttaa yagttatctt tttccacaga g

41

&lt;210&gt; 664

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 664

aagaattctg tacttccaat ktataatgaa tactttctta g

41

<210> 665

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 665

tctgtgtgca tgaacatgca ygcgtgcacg cgcacacaca c

41

<210> 666

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 666

tatgtggagc aatttgaaaa wagtatatattc taagccatta a

41

<210> 667

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 667

ggatcactgc taaagatccc rgagtcactc catgtcccag t

41

<210> 668

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 668

ggagaagggg accgcatgca ragggtggca ggcagggagg g

41

<210> 669

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 669

gggtaaaccc attttgaata ytagcattgc caatatcctg t

41

<210> 670

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 670

aaagaaaatc atacaactca rcatccagtt ggctttttaaa g

41

<210> 671

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> modified base

<222> 21

<223> n represents a or deletion

<400> 671

tcagcttcct cctttgccaa nccaagagat gagctggcct g

41

<210> 672

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> modified base

<222> 21

<223> n represents g or deletion

<400> 672

tgacctctcc ctgttagtgt nggggcagct ctttccagt t

41

<210> 673

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> modified base

<222> 21

<223> n represents c or deletion

<400> 673

gcccttaaag ggaagttcat ncttctctgc cttccaggct c

41

<210> 674

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> modified base

<222> 21

<223> n represents (cctgy)<sub>x</sub>

<400> 674

tccgcgagga tacagcggcc ncagacaata tgttagccgt g

41

### 【配列表フリーテキスト】

配列番号580：nはa又は欠失を表す（存在位置21）。

配列番号634：nはa又は欠失を表す（存在位置21）。

配列番号656：nはa又は欠失を表す（存在位置21）。

配列番号658：nはc又は欠失を表す（存在位置21）。

配列番号671：nはa又は欠失を表す（存在位置21）。

配列番号672：nはg又は欠失を表す（存在位置21）。

配列番号673：nはc又は欠失を表す（存在位置21）。

配列番号674：nは(cctgy)<sub>x</sub>を表す（存在位置21）。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

TaqMan プローブを示す図である。

【図 2】

TaqMan PCR法の概要を示す図である。

【図 3】

蛍光色素を付したプローブを示す図である。

【図 4】

インベーター法の概要を示す図である。

【図 5】

フレットプローブを示す図である。

【図 6】

インベーター法の概要を示す図である。

【図 7】

アレルとマッチしないプローブを示す図である。

【図 8】

ライゲーション反応によるアレルの識別の概要を示す図である。

【図 9】

ATP結合カセットサブファミリーBメンバー 2（ABCB2）遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 1 0】

ATP結合カセットサブファミリーBメンバー 4（ABCB4）遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 1 1】

ミクロソームエポキシドヒドロラーゼ1 (EPHX1) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 1 2】



細胞質エポキシドヒドロラーゼ (EPHX2) 遺伝子の構造と SNP の存在位置を示す図である。

【図 1 3】

グアニジノアセテート N-メチルトランスフェラーゼ (GAMT) 遺伝子の構造と SNP の存在位置を示す図である。

【図 1 4】

ニコチンアミド N-メチルトランスフェラーゼ (NNMT) 遺伝子の構造と SNP の存在位置を示す図である。

【図 1 5】

フェニルエタノールアミン N-メチルトランスフェラーゼ (PNMT) 遺伝子の構造と SNP の存在位置を示す図である。

【図 1 6】

ホスファチジルエタノールアミン N-メチルトランスフェラーゼ (PEMT) 遺伝子の構造と SNP の存在位置を示す図である。

【図 1 7】

グルタチオン-S-トランスフェラーゼ 3 (GSTM3) 遺伝子の構造と SNP の存在位置を示す図である。

【図 1 8】

アルデヒドデヒドロゲナーゼ 5 (ALDH5) 遺伝子の構造と SNP の存在位置を示す図である。

【図 1 9】

トランスグルタミナーゼ 1 (TGM1) 遺伝子の構造と SNP の存在位置を示す図である。

【図 2 0】

ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ 1 (GGT1) 遺伝子の構造と SNP の存在位置を示す図である。

【図 2 1】

NAD(P)H: キノンオキシドレダクターゼ 1 (NQO1) 遺伝子の構造と SNP の存在位置を示す図である。

**【図 2 2】**

キノノオキシドレダクターゼ相同体のp53誘導遺伝子3 (PIG3) の構造とSNPの存在位置を示す図である。

**【図 2 3】**

NRH: キノノオキシドレダクターゼ2(NQ02) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

**【図 2 4】**

スルホトランスフェラーゼ1A1(SULT1A1/STP1) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

**【図 2 5】**

スルホトランスフェラーゼ1A2(SULT1A2/STP2) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

**【図 2 6】**

スルホトランスフェラーゼ-関連タンパク質3(SULTX3) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

**【図 2 7】**

チロシルタンパク質スルホトランスフェラーゼ1(TPST1) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

**【図 2 8】**

チロシルタンパク質スルホトランスフェラーゼ2(TPST2) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

**【図 2 9】**

スルホトランスフェラーゼ1A3(SULT1A3/STM/HAST) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

**【図 3 0】**

セレブロシドスルホトランスフェラーゼ(CST) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

**【図 3 1】**

スルホトランスフェラーゼ1C1(SULT1C1) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す

図である。

【図 3 2】

スルホトランスフェラーゼ1C2 (SULT1C2) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 3 3】

甲状腺ホルモンスルホトランスフェラーゼ (ST1B2) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 3 4】

炭水化物スルホトランスフェラーゼ2 (CHST2) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 3 5】

スルホトランスフェラーゼ2A1 (SULT2A1) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 3 6】

スルホトランスフェラーゼ2B1 (SULT2B1) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 3 7】

炭水化物スルホトランスフェラーゼ4 (CHST4) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 3 8】

炭水化物スルホトランスフェラーゼ5 (CHST5) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 3 9】

HNK-スルホトランスフェラーゼ (NHK-1ST) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 4 0】

エストロゲンスルホトランスフェラーゼ (STE) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 4 1】

アルコールデヒドロゲナーゼ1 (ADH1) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 4 2】

アルコールデヒドロゲナーゼ2 (ADH2) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 4 3】

アルコールデヒドロゲナーゼ3 (ADH3) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 4 4】

アルコールデヒドロゲナーゼ6 (ADH6) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 4 5】

アルコールデヒドロゲナーゼ7 (ADH7) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 4 6】

短鎖アルコールデヒドロゲナーゼファミリー遺伝子 (HEP27) の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 4 7】

L1 細胞接着分子 (L1CAM) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 4 8】

アリアルアルキルアミン N-アセチルトランスフェラーゼ (AANAT) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 4 9】

サッカロミセス・セレビシエ (*Saccharomyces cerevisiae*) のN-アセチルトランスフェラーゼ相同体 (ARD1) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 5 0】

N-アセチルトランスフェラーゼ (NAT1) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 5 1】

N-アセチルトランスフェラーゼ2(NAT2) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 5 2】

グランザイムA(GZMA) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 5 3】

グランザイムB(GZMB) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 5 4】

エステラーゼD/ホルミルグルタチオンヒドロラーゼ(ESD) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 5 5】

ドリシル-ジホスホオリゴサッカライド-タンパク質グリコシルトランスフェラーゼ(DDOST) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 5 6】

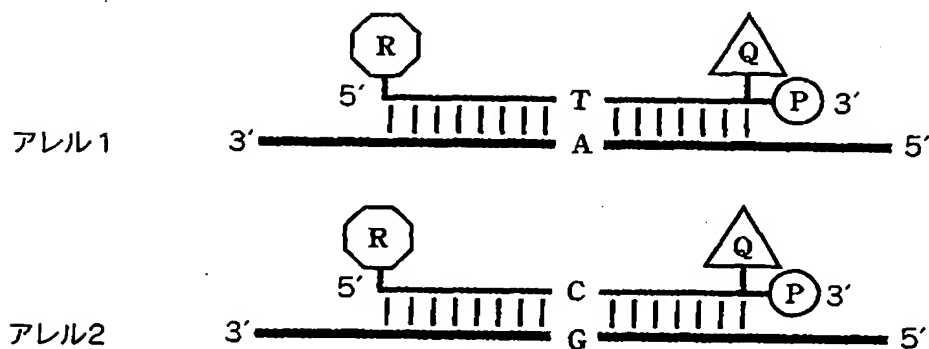
ミクロソームグルタチオン-S-トランスフェラーゼ(MGST1) 遺伝子の構造とSNPの存在位置を示す図である。

【図 5 7】

異なる 2 グループの被験者についてインベーター法によりタイピングを行った結果を示す図である。

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】

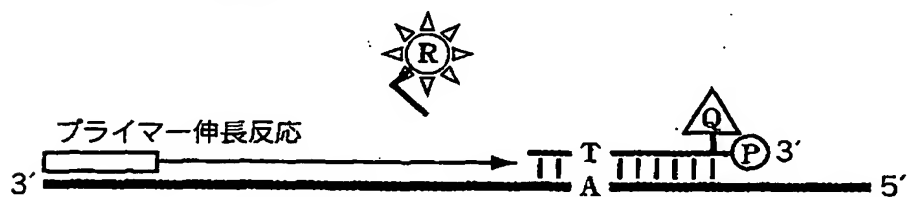
a. ハイブリダイゼーション



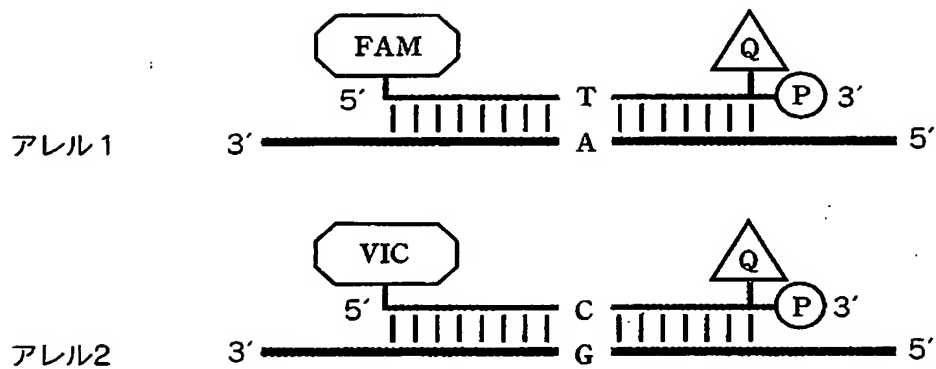
b. PCR反応



c. 5'ヌクレアーゼ活性

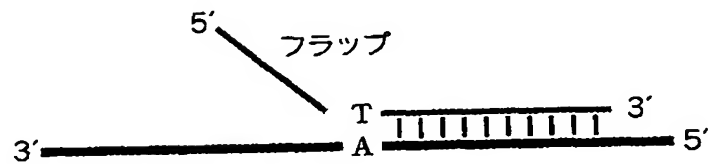


【図3】



【図4】

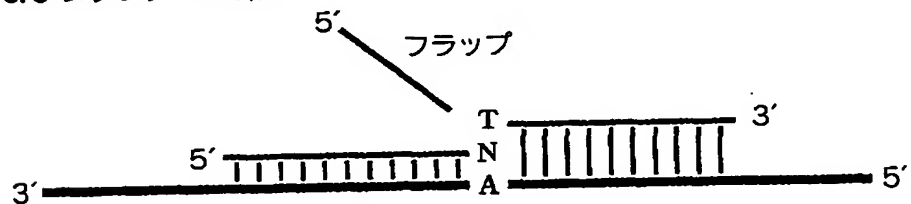
a. アレルプローブ



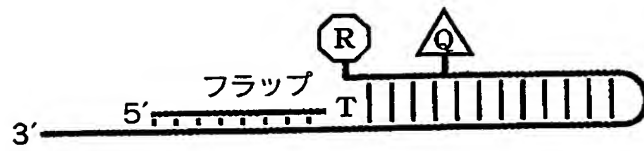
b. インバータープローブ



c. 5'ヌクレアーゼ活性



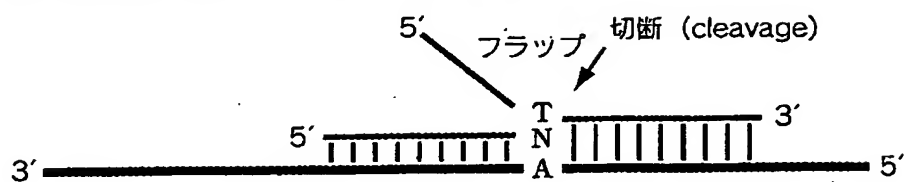
【図 5】



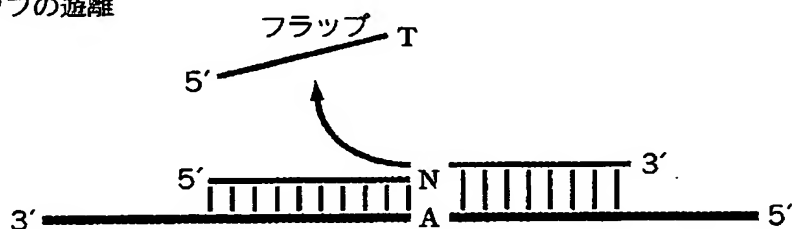


【図 6】

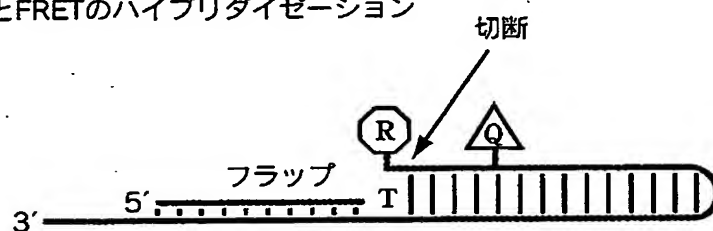
a. cleavageによるアレルプロープの切断



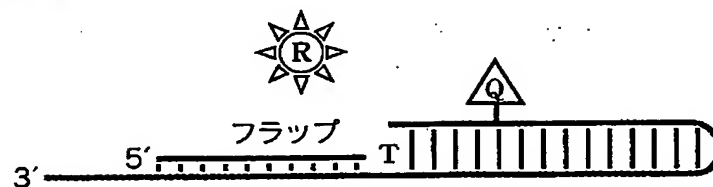
b. フラップの遊離



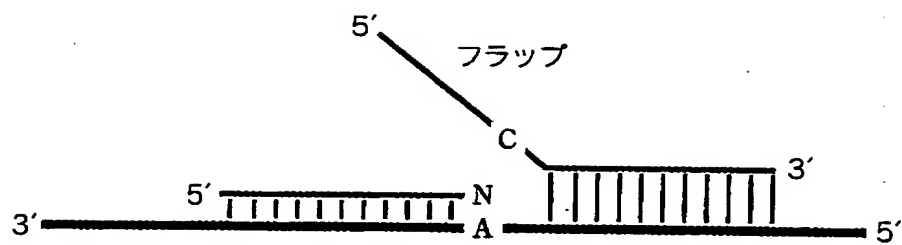
c. フラップとFRETのハイブリダイゼーション



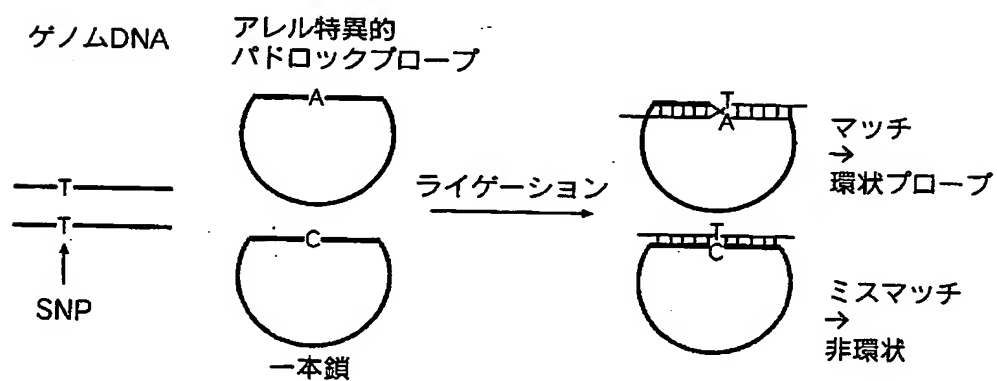
d. 蛍光色素の遊離



【図 7】



【図 8】



【図 9】

*ATP binding cassette, sub-family B, member 2 (ABCB2)*

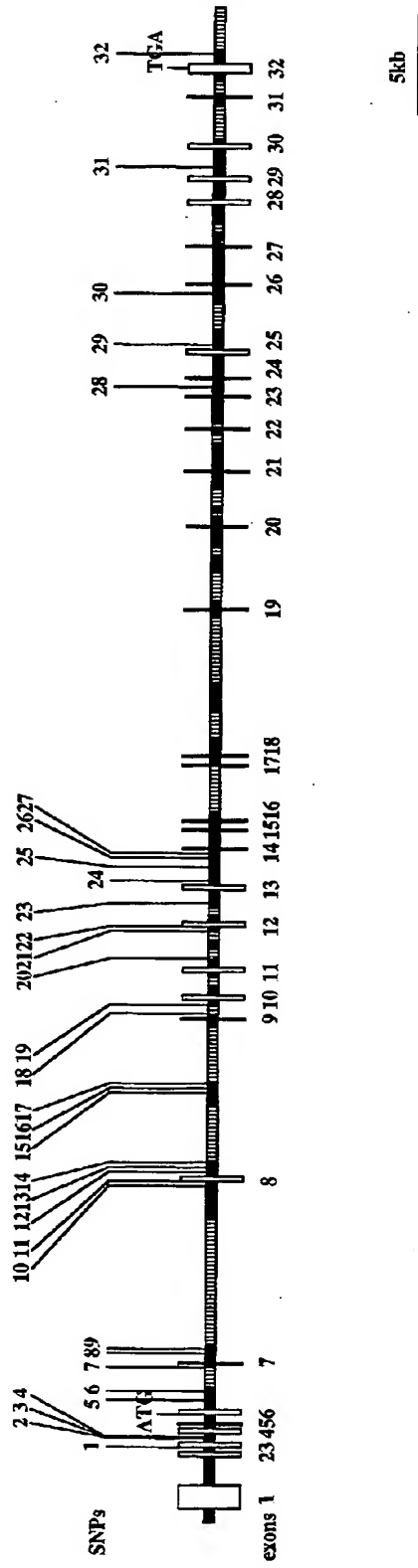
ACCESSION X66401



【図 10】

*ATP-binding cassette, sub-family B, member 4 (ABCB4)*

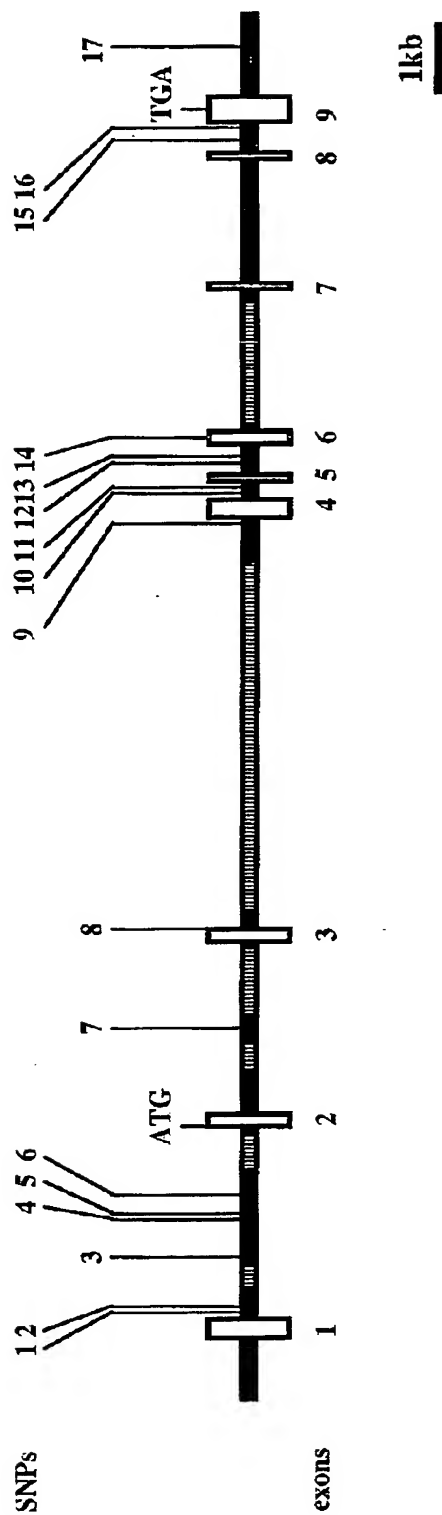
ACCESSION AC079591



【図 11】

*Epoxide hydrolase 1, microsomal (EPHX1)*

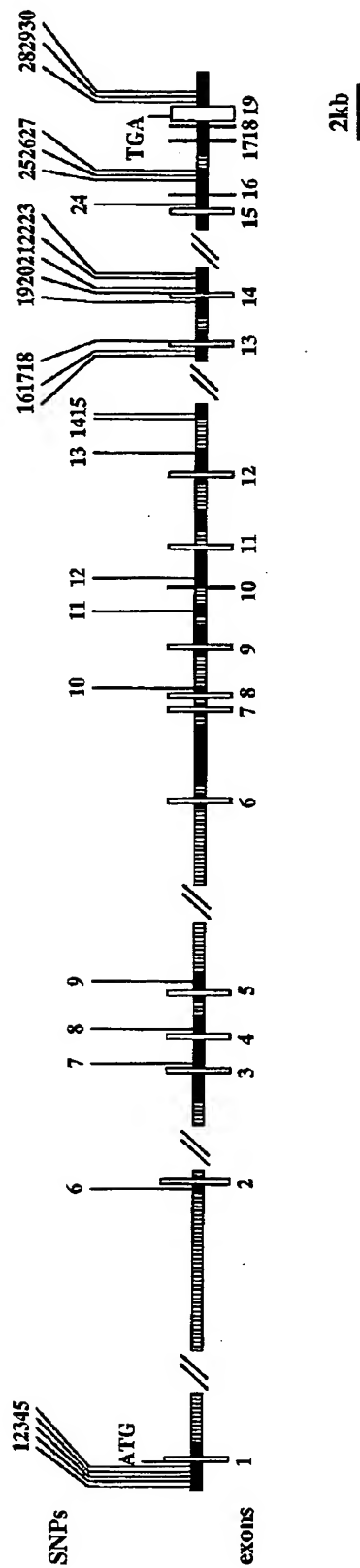
ACCESSION AC058782



【図 12】

*Epoxide hydrolase, cytoplasmic (EPHX2)*

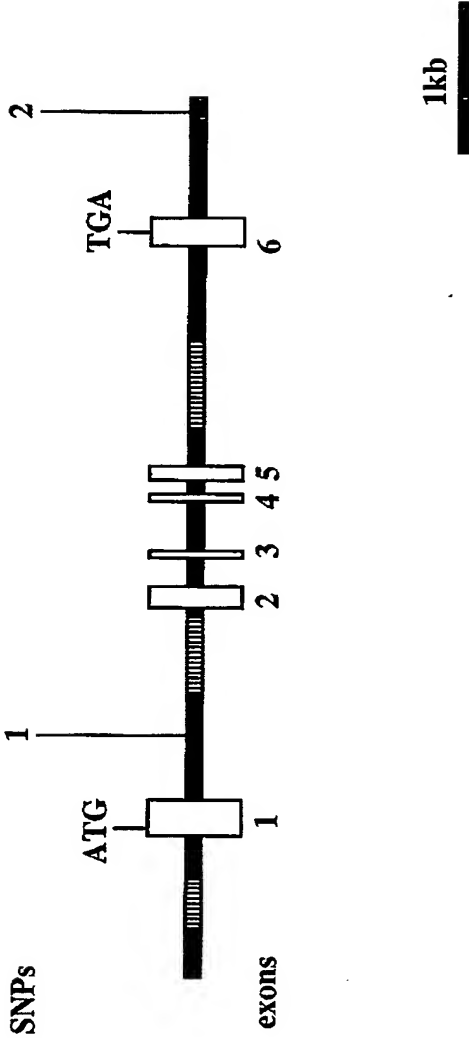
ACCESSION AC010856



【図 1 3】

*Guanidinoacetate N-methyltransferase ( GAMT )*

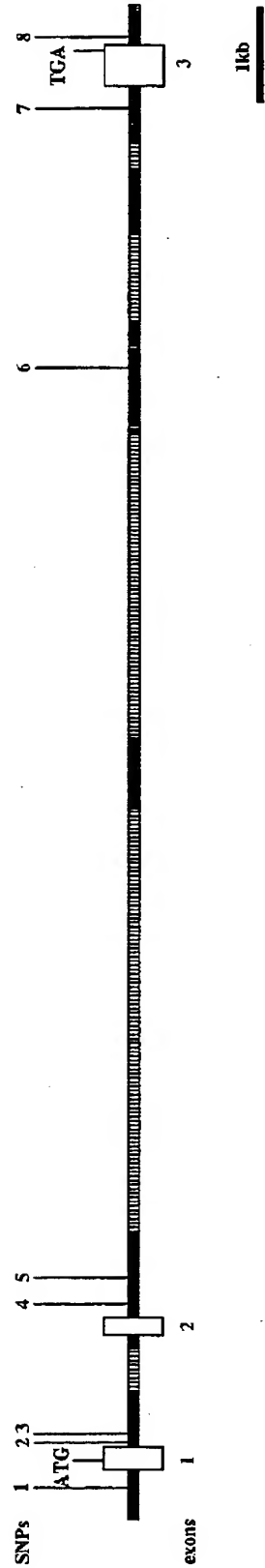
ACCESSION NT\_000879



【図 1 4】

*Nicotinamide N-methyltransferase ( NNMT )*

ACCESSION AC019290

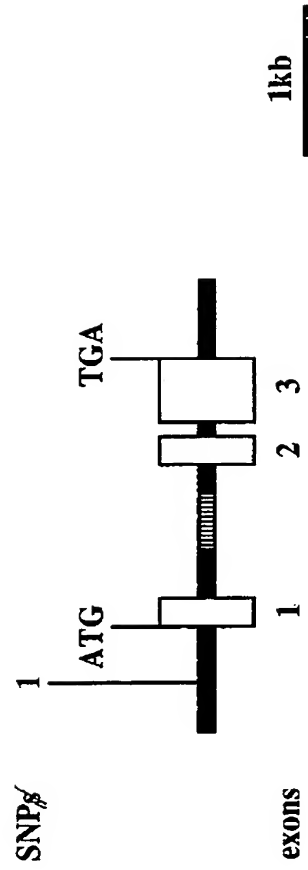




【図 1 5】

*Phenylethanolamine N-methyltransferase ( PNMT )*

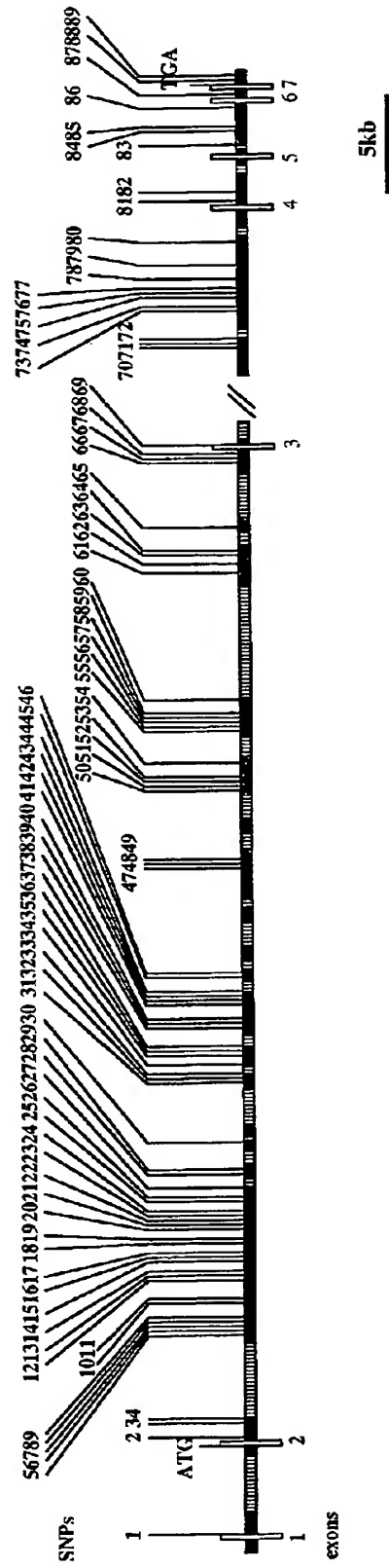
ACCESSION AC040933



【図 16】

*Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase (PEMT)*

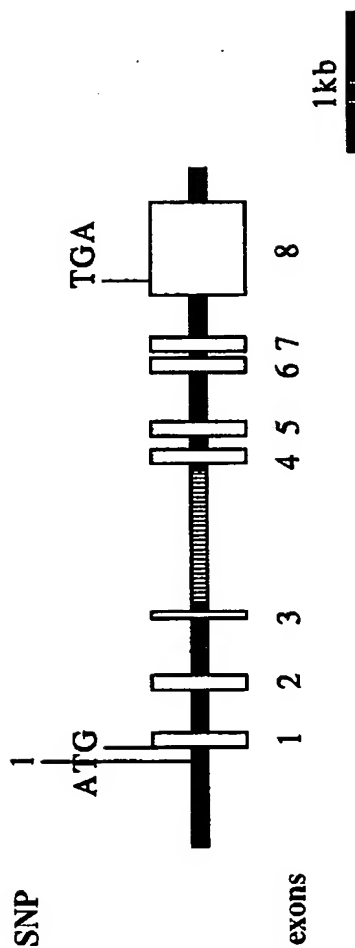
ACCESSION AC020558



【図 1 7】

*Glutathione S-transferase 3 (GSTM3)*

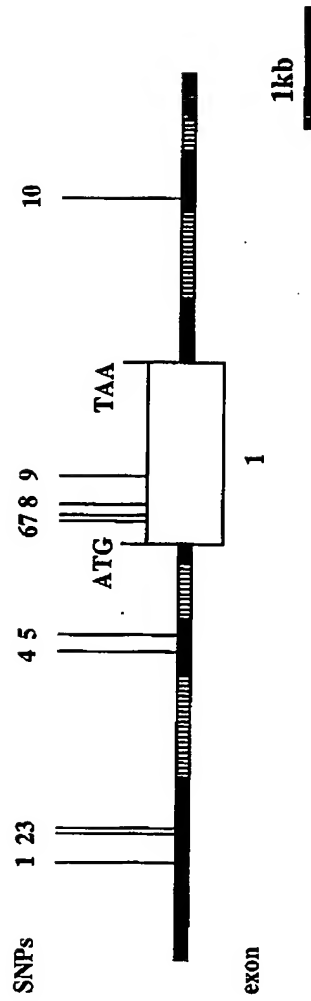
ACCESSION AF043105



【図 1 8】

*Aldehyde dehydrogenase 5 (ALDH5)*

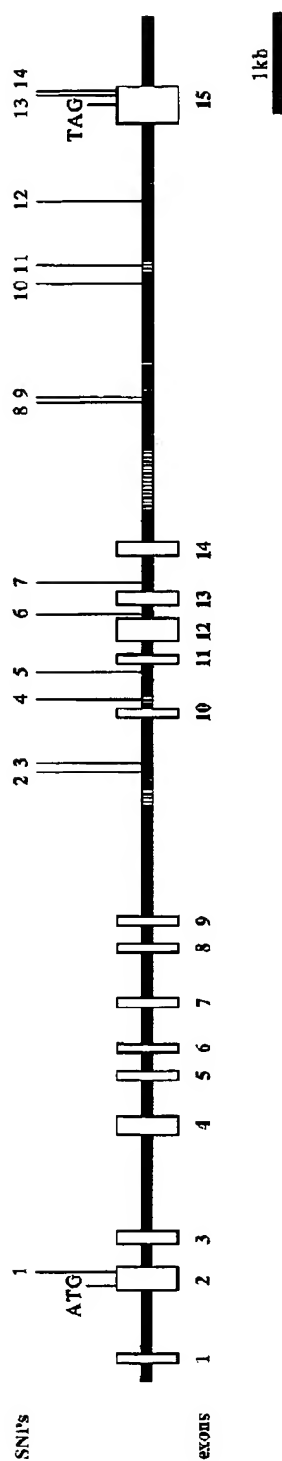
ACCESSION AL135785



【図 1 9】

*Transglutaminase 1 (TGM1)*

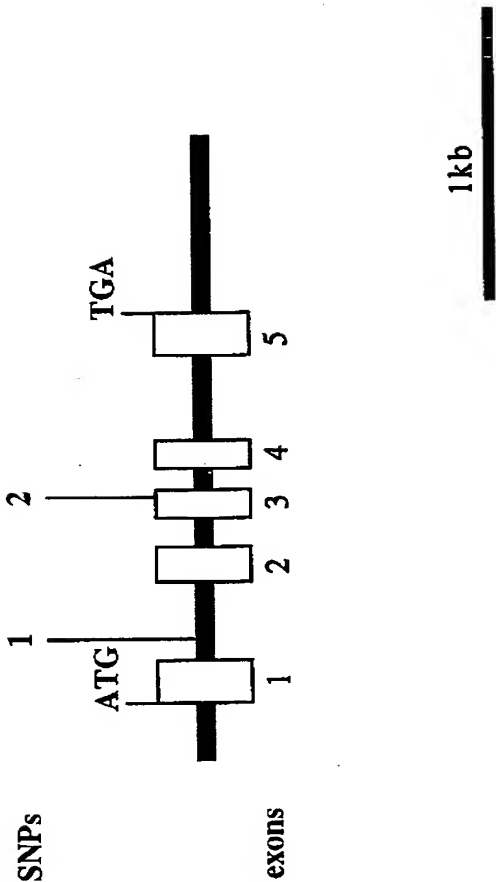
ACCESSION M98447



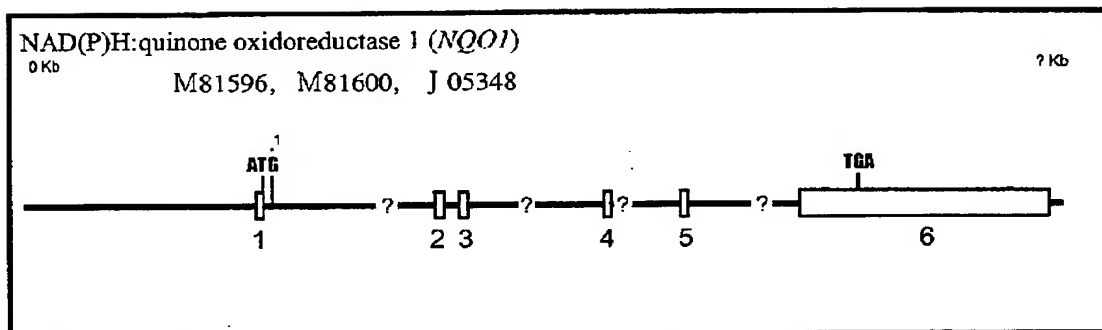
【図 2 0】

*Gamma- glutamyltransferase 1 ( GGT1 )*

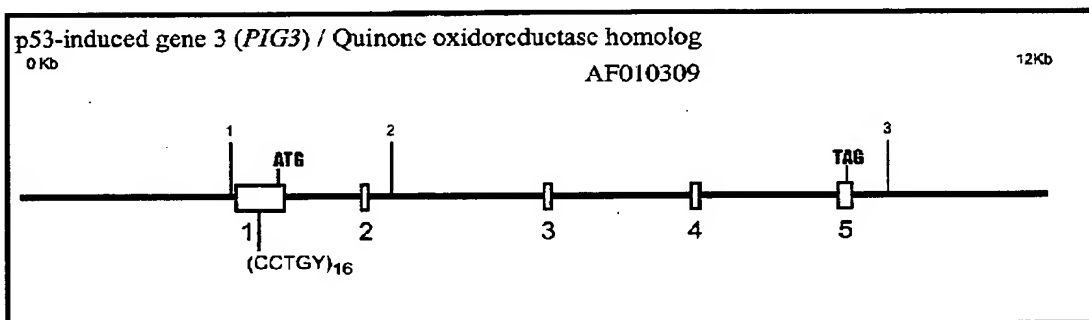
ACCESSION D87002



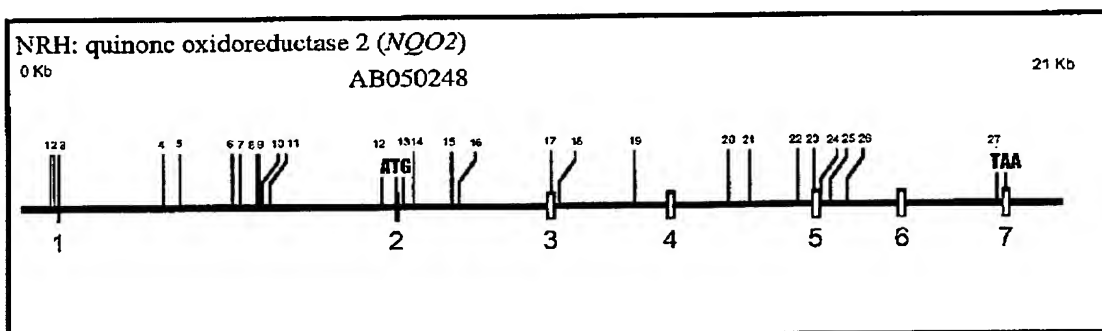
【図 2 1】



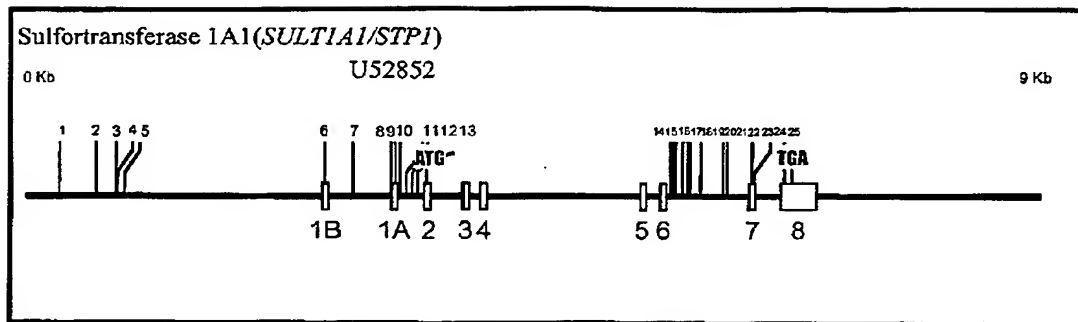
【図 2 2】



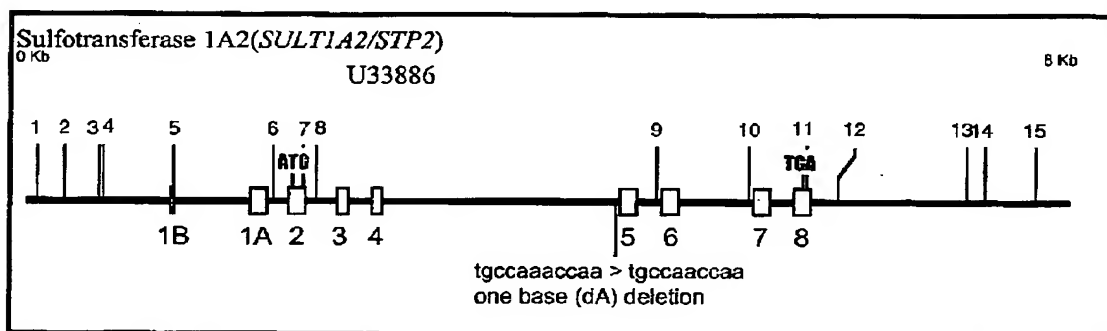
【図 2 3】



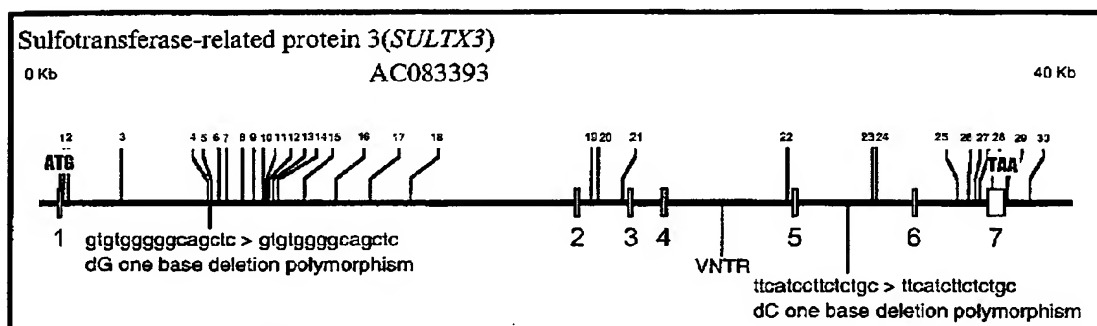
【図 2 4】



【図 2 5】

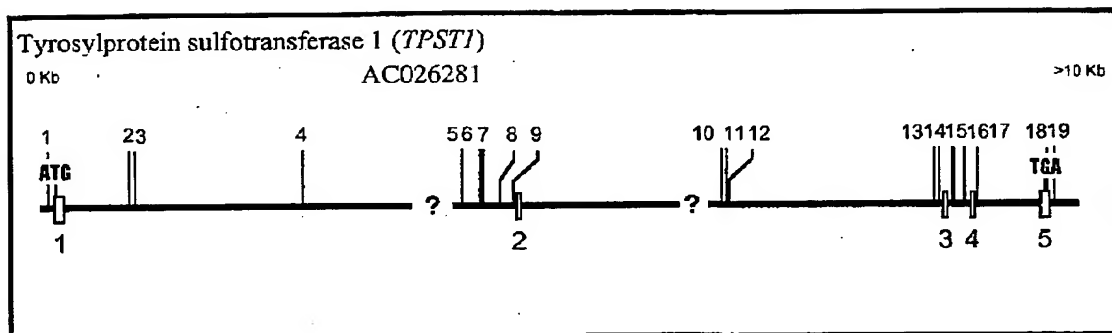


【図 2 6】

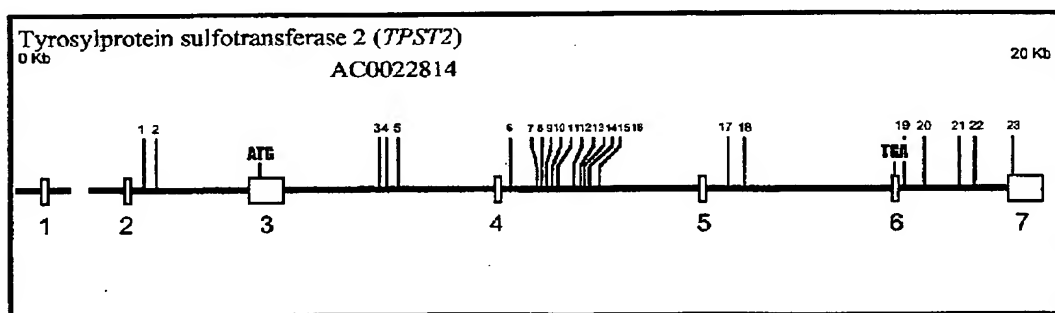




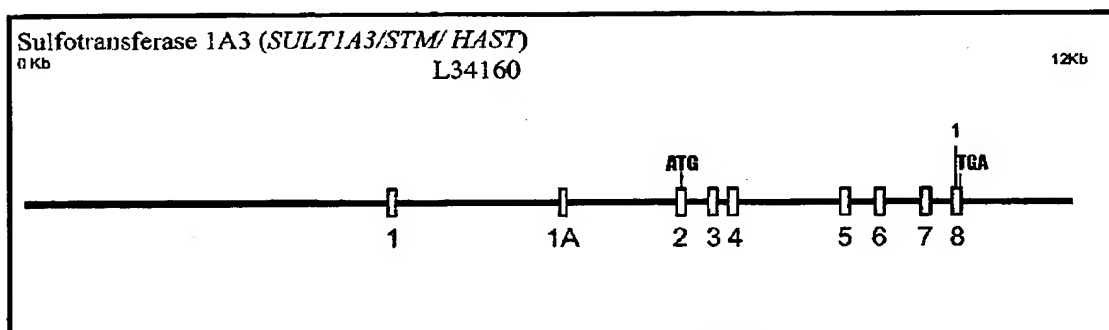
【図 27】



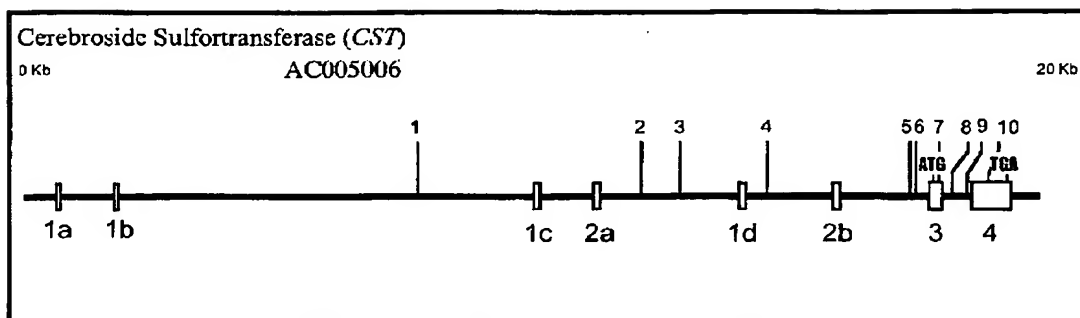
【図 28】



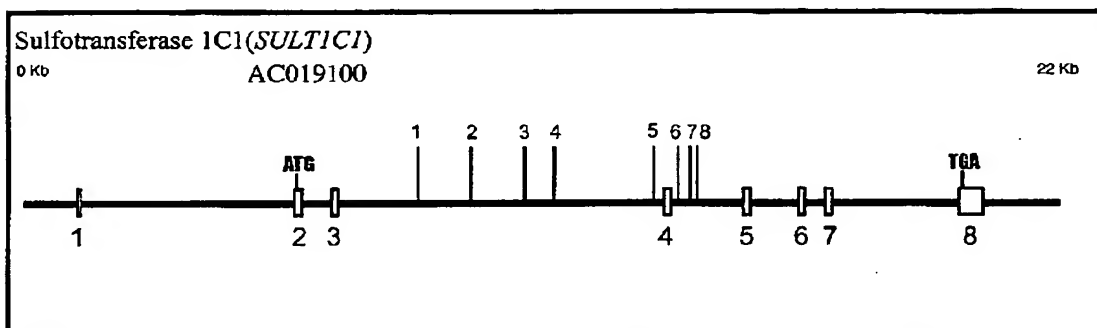
【図 29】



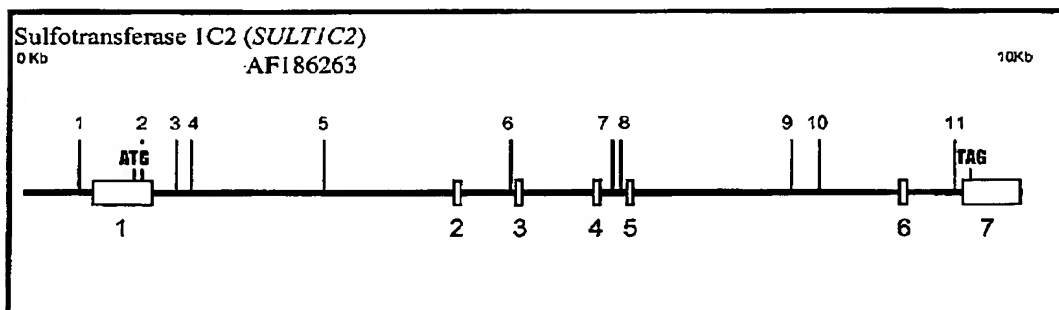
【図 30】



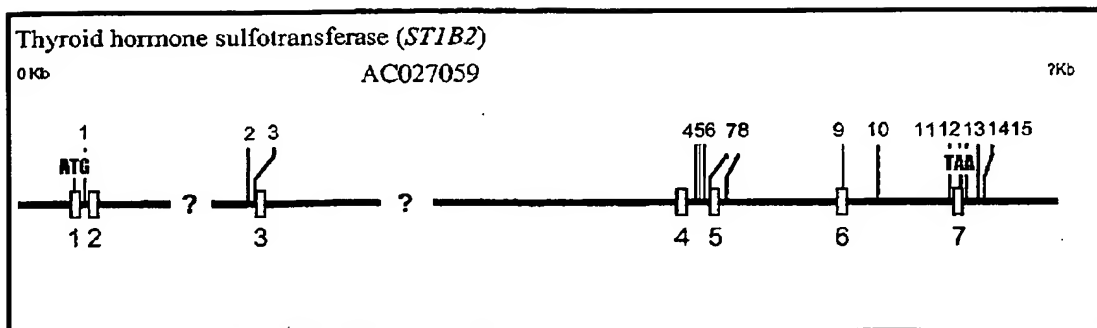
【図 31】



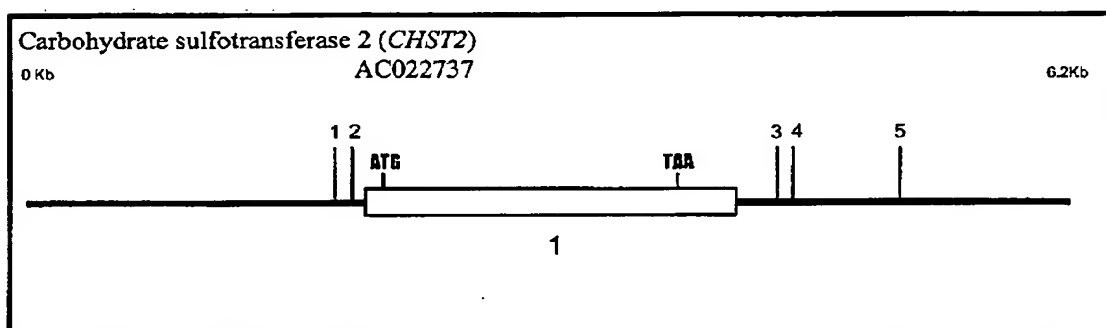
【図 32】



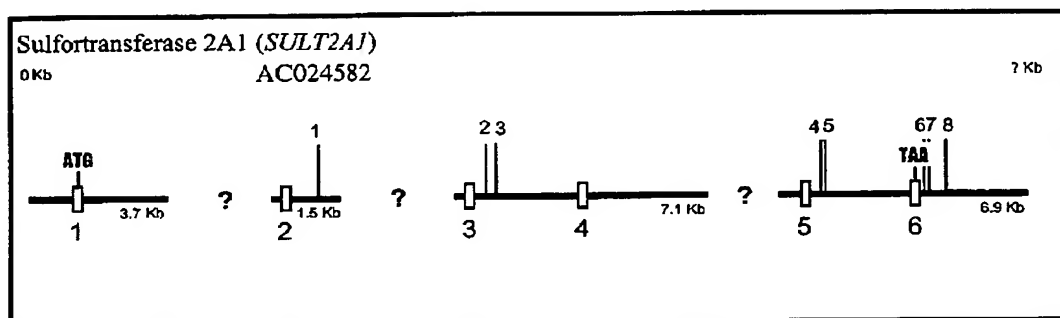
【図 3 3】



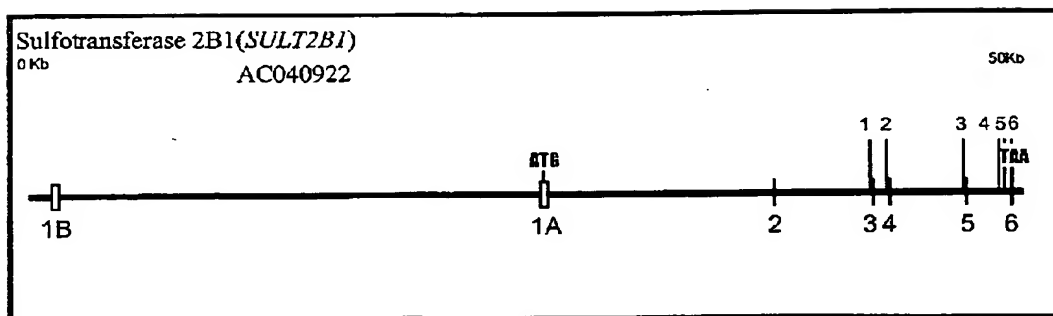
【図 3 4】



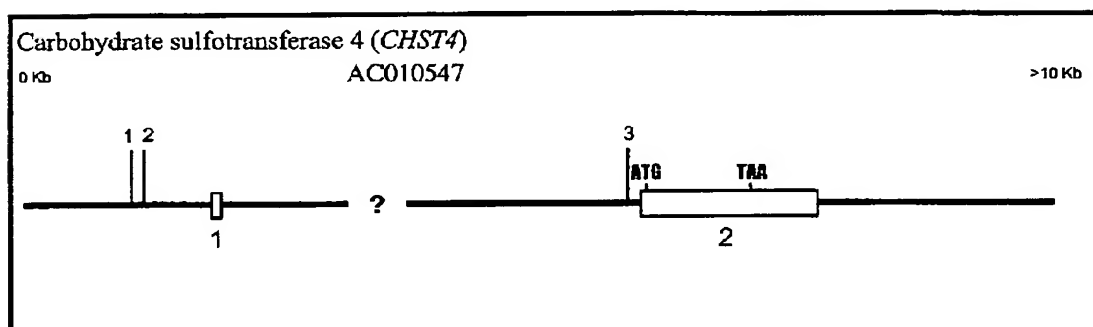
【図 3 5】



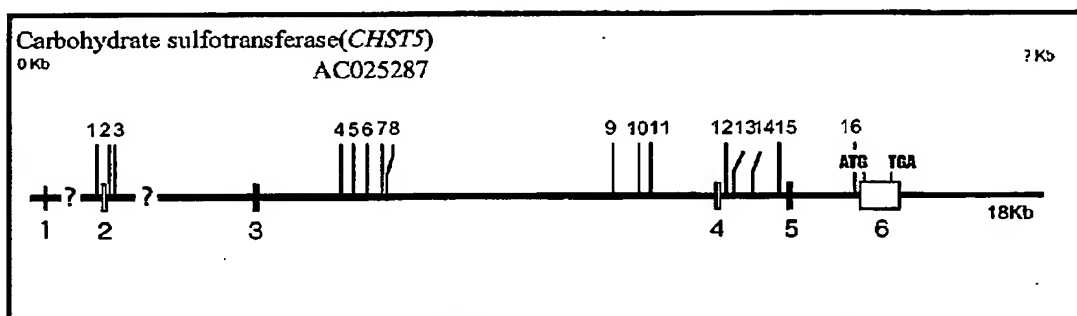
【図 36】



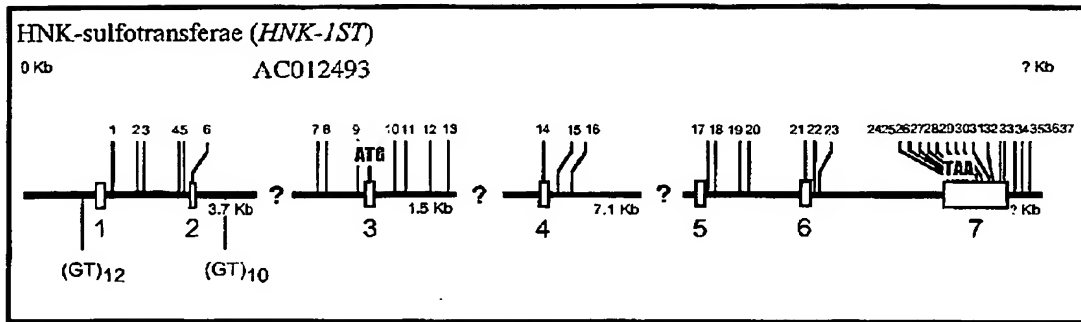
【図 37】



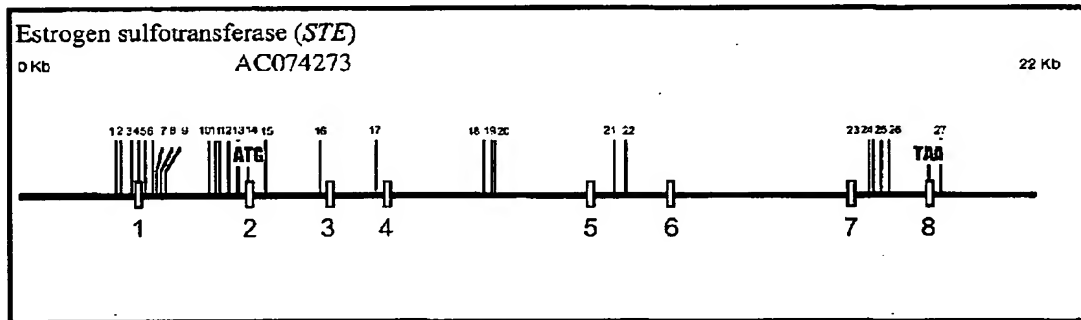
【図 38】



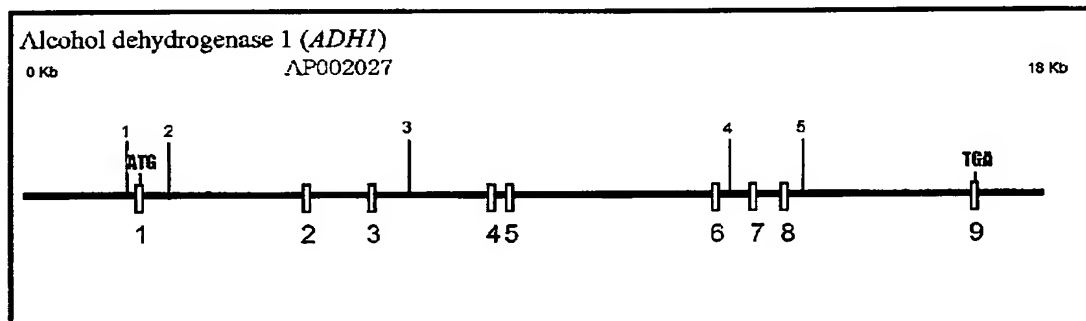
【図 3 9】



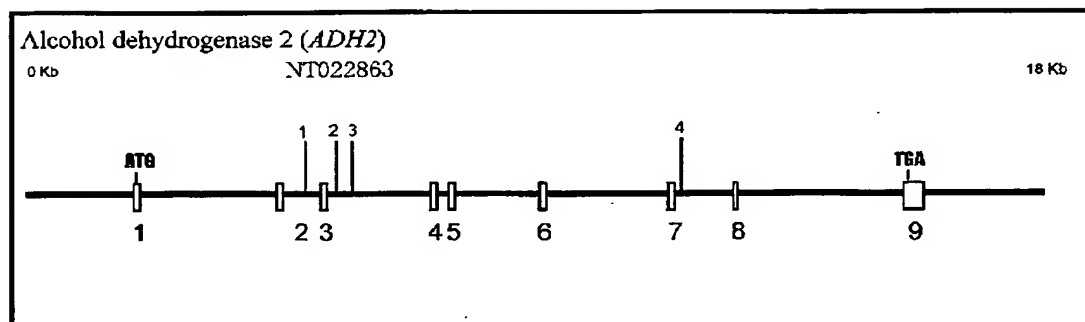
【図 4 0】



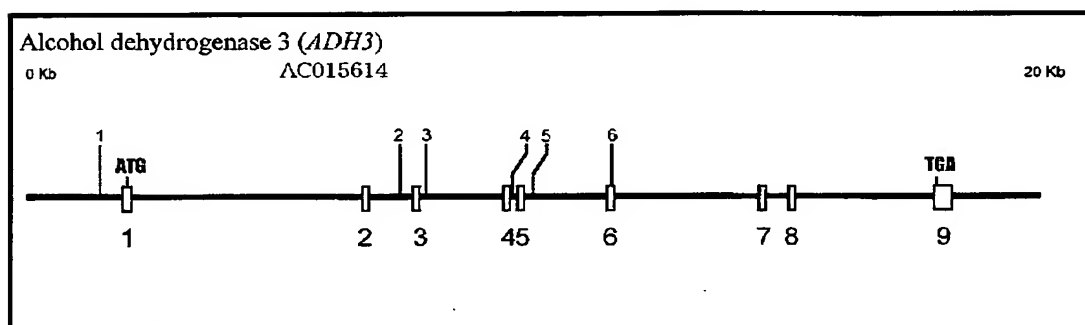
【図 4 1】



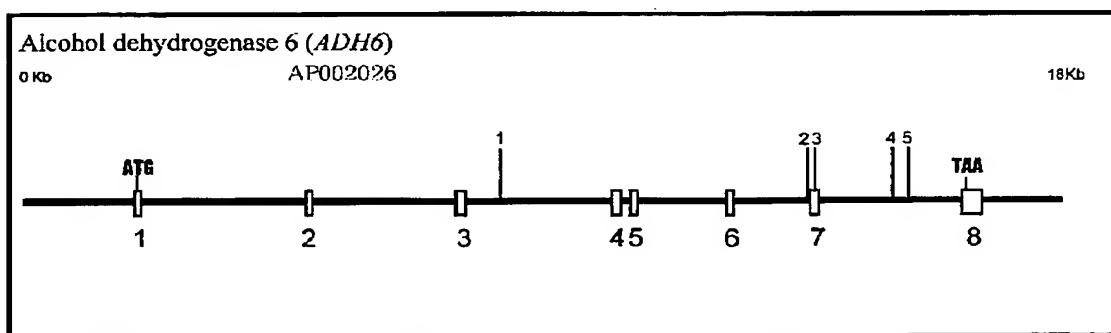
【図 4 2】



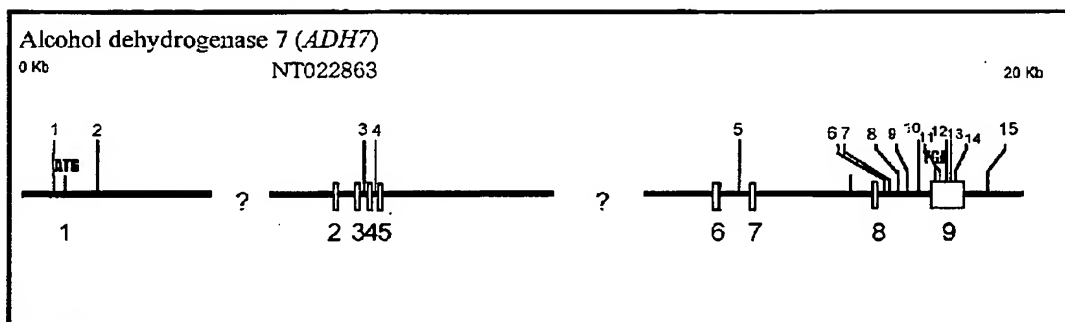
【図 4 3】



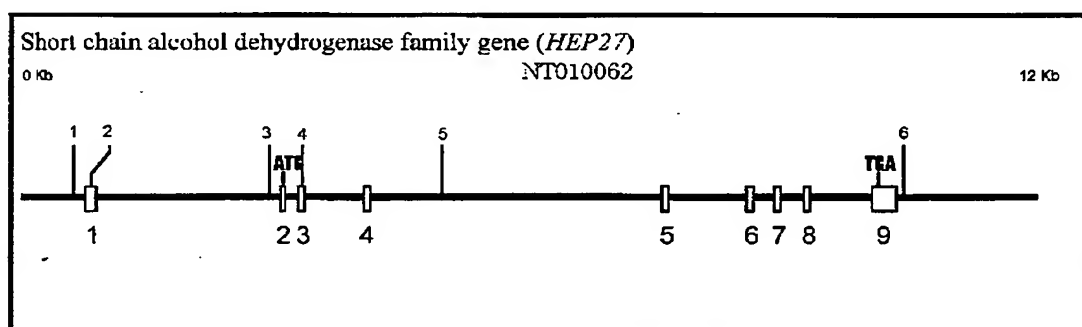
【図 4 4】



【図 4 5】



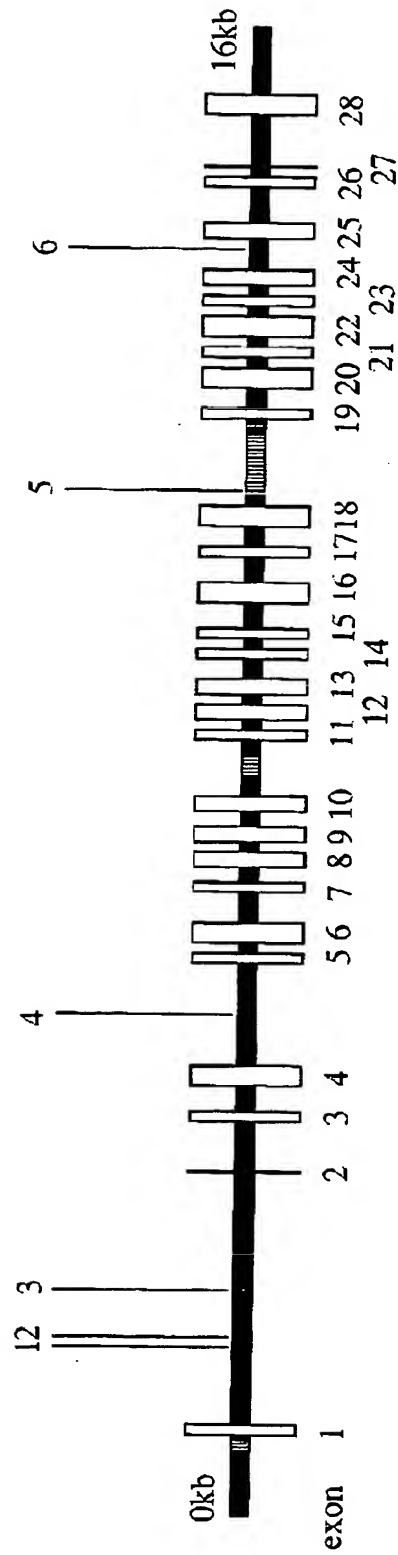
【図 4 6】



【図 47】

*L1 cell adhesion molecule (L1CAM)*

Accession No. U52112

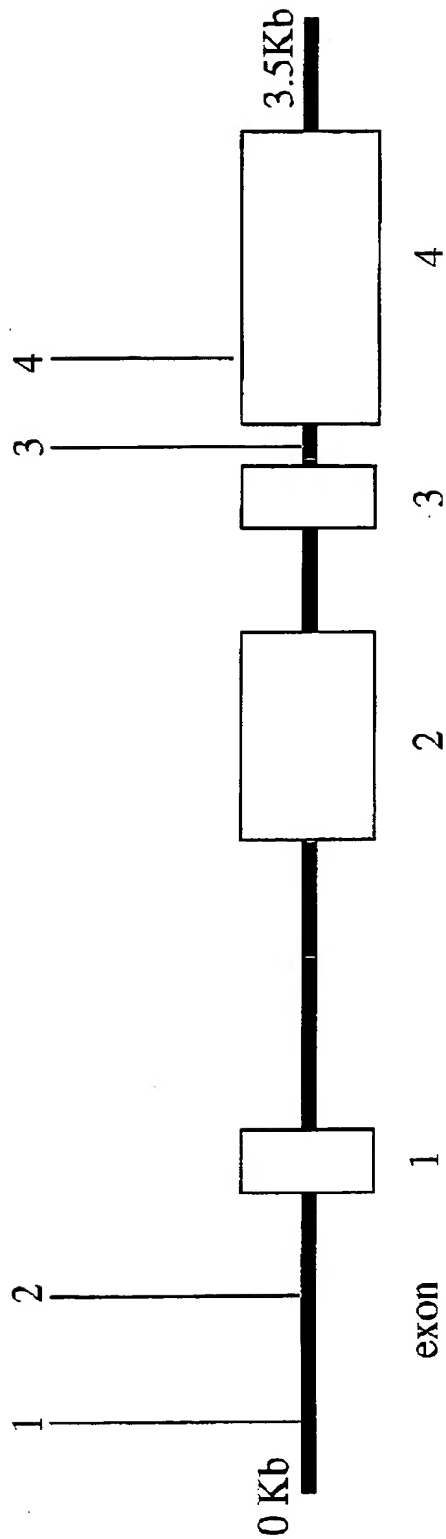




【図 4 8】

arylalkylamine *N*-acetyltransferase(AANAT)

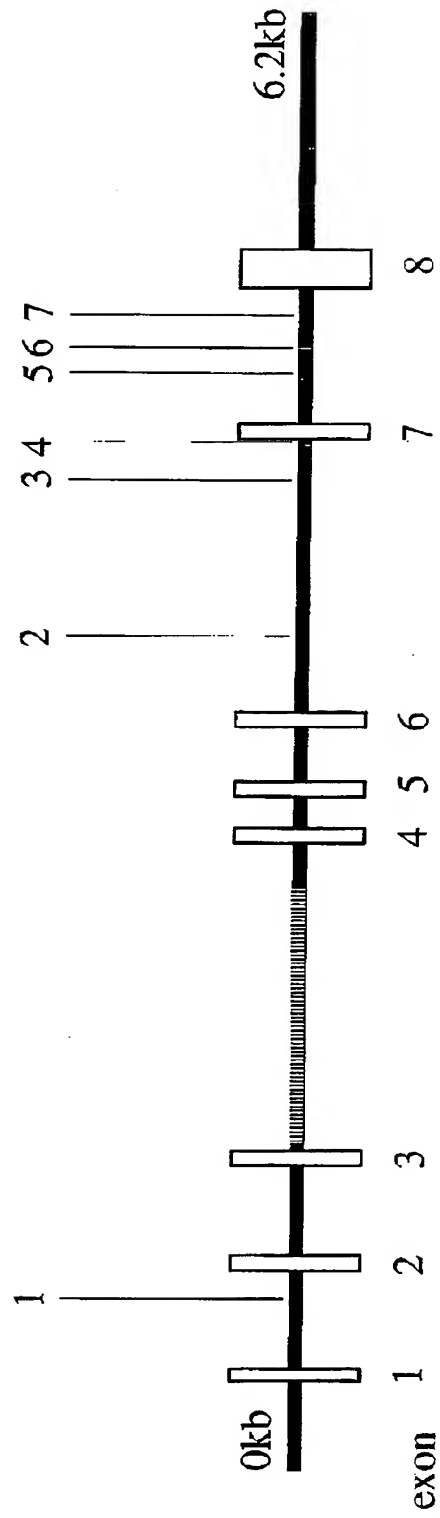
Accession No. U40391



【図 49】

*N*-acetyltransferase, homolog of *S. cerevisiae* (*ARD1*)

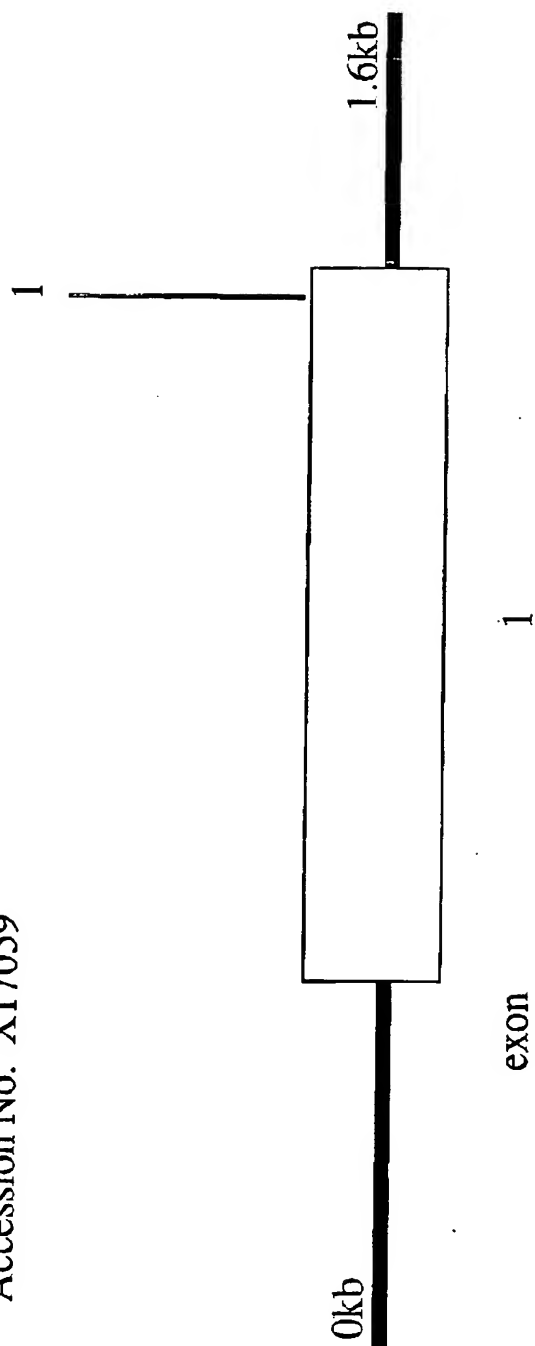
Accession No. U52112



【図 5 0】

*N*-acetyltransferase (*NAT1*)

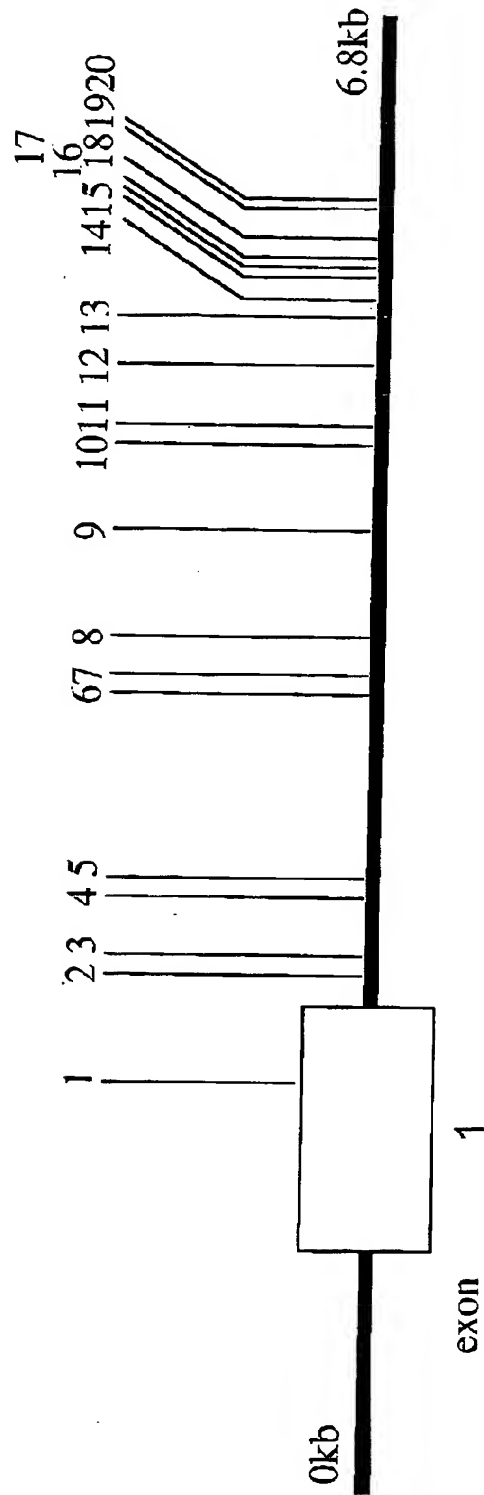
Accession No. X17059



【図 5 1】

*N*-acetyltransferase2 (*NAT2*)

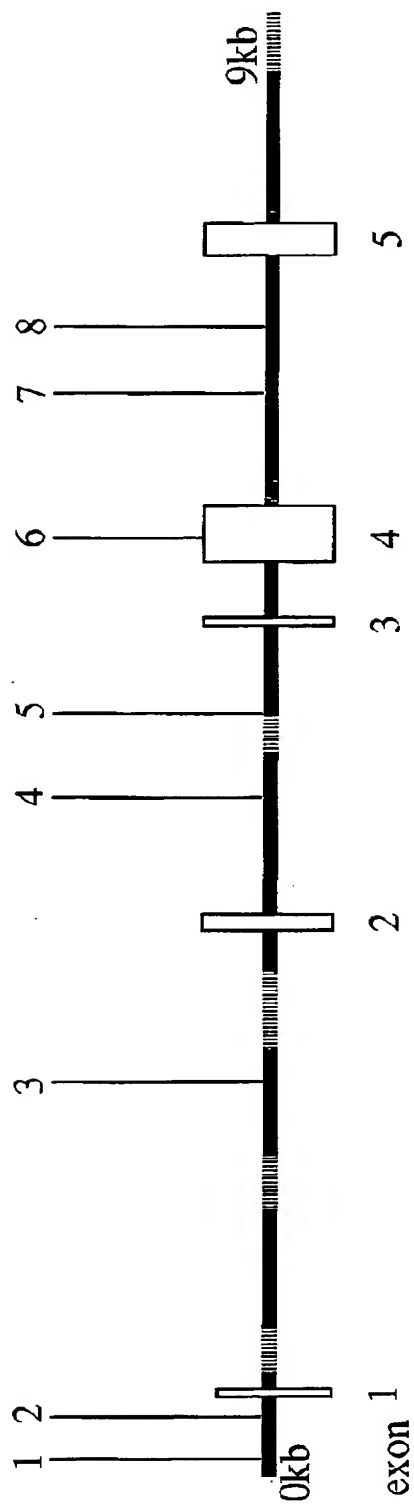
Accession No. D10870



【図 52】

*Granzyme A(GZMA)*

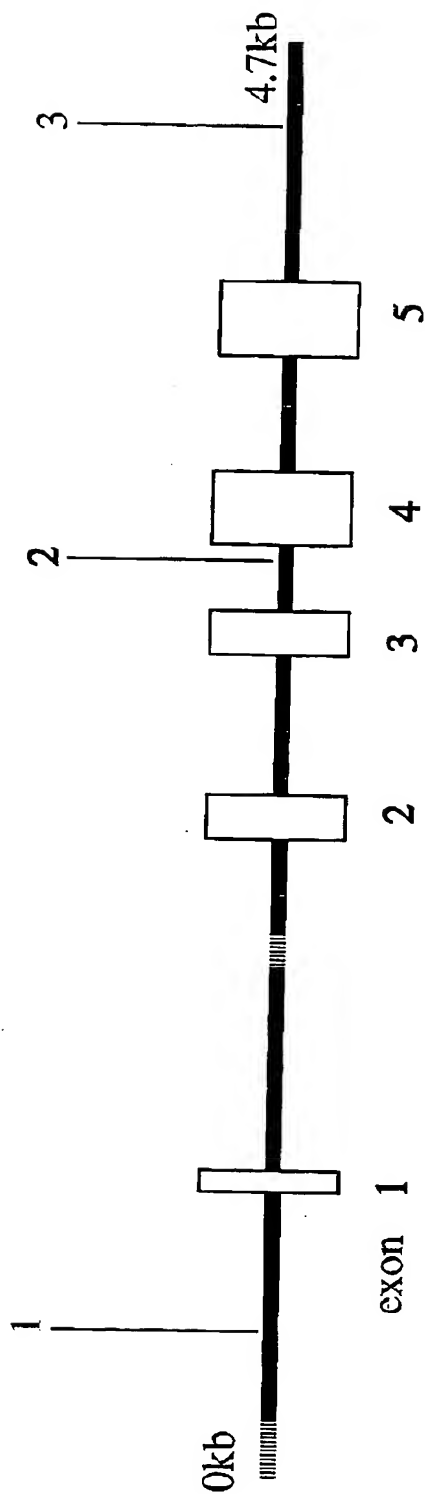
Accession No. AC025790



【図 53】

*Granzyme B (GZMB)*

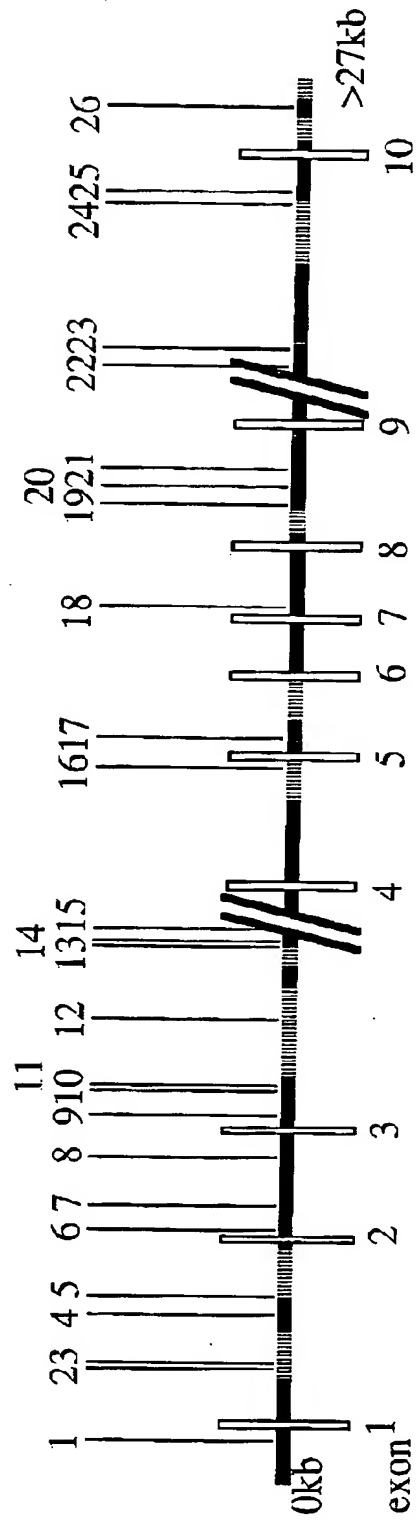
Accession No. M72150



【図 54】

esterase D/formylglutathione hydrolase (ESD)

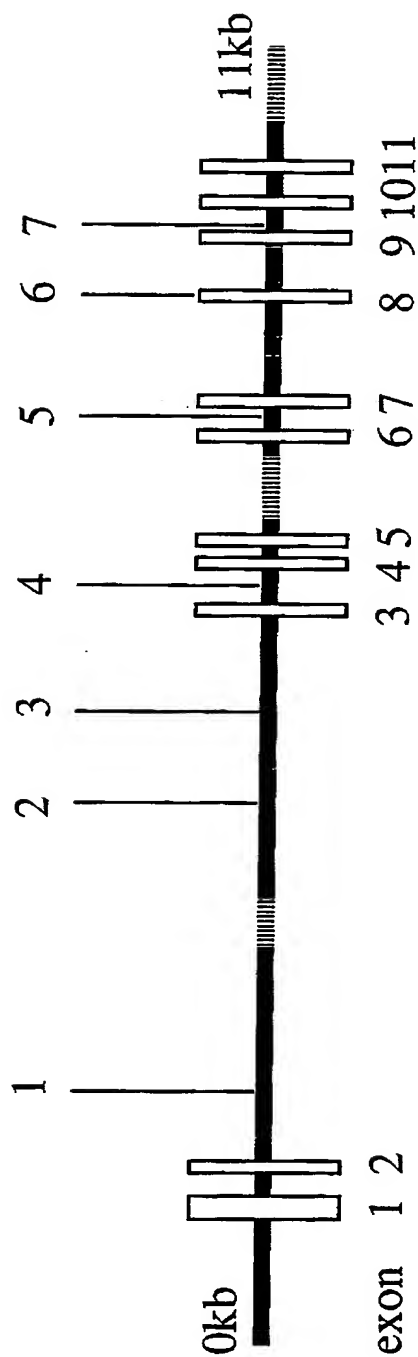
Accession No. AC136958



【図 55】

*dolichyl-diphosphooligosaccharide-protein glycosyltransferase (DDOST)*

Accession No. D89060

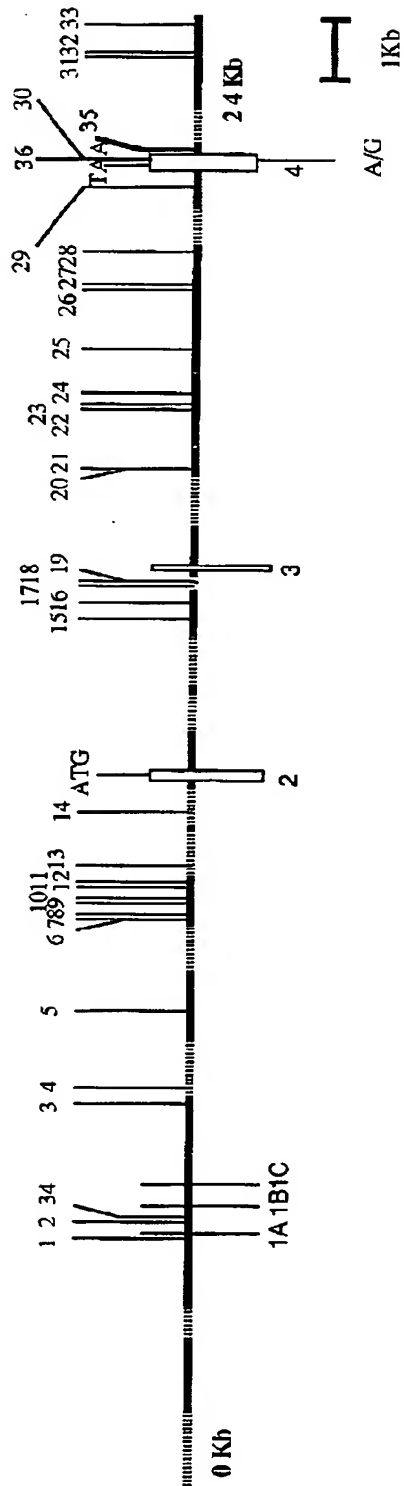




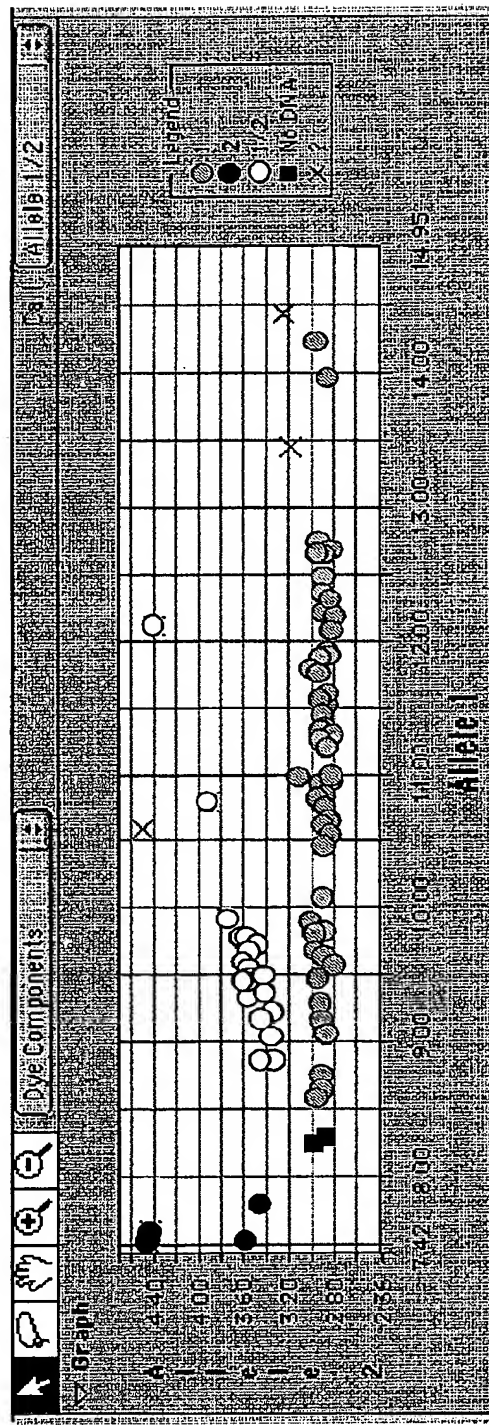
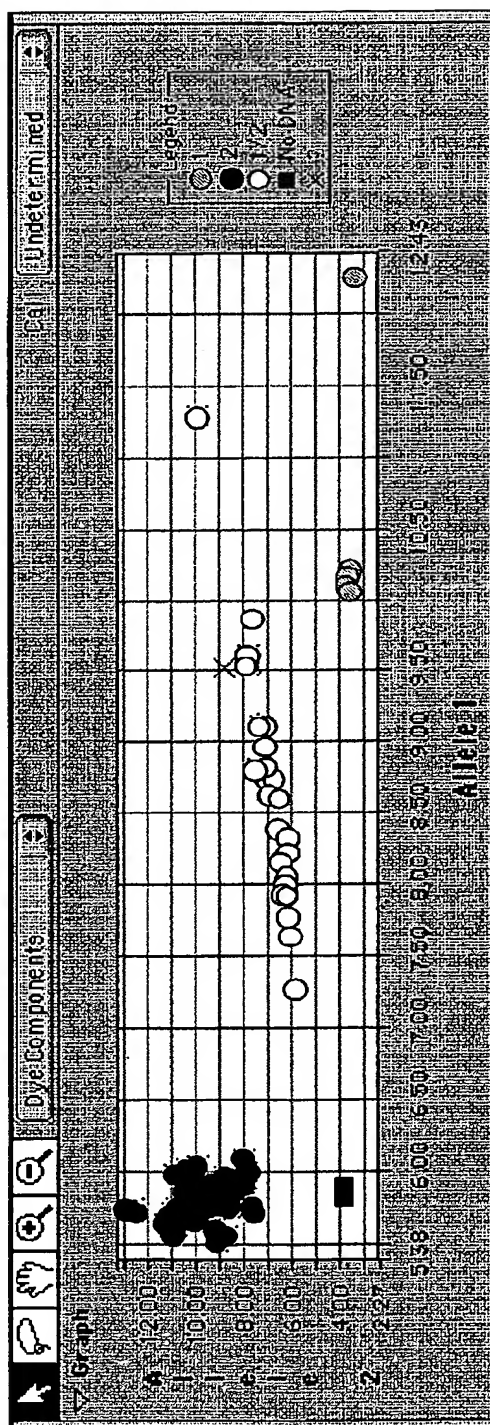
【図 56】

microsomal glutathione s-transferase (MGST1)

Accession No. AC007528



【図 57】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 遺伝子多型の検出方法の提供。

【解決手段】 薬物代謝酵素をコードする遺伝子中に存在する遺伝子多型情報から、該遺伝子多型部位を含むように、又は薬物代謝酵素をコードする遺伝子を増幅したときの増幅断片中に前記遺伝子多型部位が含まれるように、オリゴヌクレオチドプローブ及び/又はオリゴヌクレオチドプライマーを作製し、得られるオリゴヌクレオチドプローブ及び/又はオリゴヌクレオチドプライマーを用いて、目的の薬物代謝酵素をコードする遺伝子中の少なくとも 1 個の遺伝子多型を検出することを特徴とする遺伝子多型の検出方法。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 0 - 3 9 9 4 4 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 0 0 6 7 9 2 ]

1. 変更新月日	1 9 9 0 年 8 月 2 8 日
[変更理由]	新規登録
住 所	埼玉県和光市広沢 2 番 1 号
氏 名	理化学研究所

特願 2 0 0 0 - 3 9 9 4 4 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 5 0 0 0 5 6 7 5 8 ]

1. 変更年月日 2 0 0 2 年 9 月 9 日  
[変更理由] 識別番号の二重登録による抹消  
[統合先識別番号] 5 9 8 0 3 9 6 5 5  
住 所 神奈川県横浜市青葉区あざみ野 1 - 1 7 - 3 3  
氏 名 中村 祐輔

特願 2 0 0 0 - 3 9 9 4 4 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 5 9 8 0 3 9 6 5 5 ]

1. 変更年月日 2 0 0 2 年 9 月 9 日  
[変更理由] 識別番号の二重登録による統合  
[統合元識別番号] 5 0 0 0 5 6 7 5 8  
住 所 神奈川県横浜市青葉区あざみ野 1 丁目 1 7 番 3 3 号  
氏 名 中村 祐輔

特願 2 0 0 0 - 3 9 9 4 4 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 5 0 1 0 0 2 4 7 1 ]

1. 変更年月日

2 0 0 0 年 1 2 月 2 7 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都国立市北 1 - 1 1 - 8

氏 名

関根 章博

特願 2 0 0 0 - 3 9 9 4 4 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 5 0 1 0 0 2 4 8 2 ]

1. 変更年月日	2 0 0 0 年 1 2 月 2 7 日
[変更理由]	新規登録
住 所	神奈川県川崎市中原区田尻町 2 1
氏 名	飯田 有俊



特願 2 0 0 0 - 3 9 9 4 4 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 5 0 1 0 0 2 4 9 3 ]

1. 変更年月日

2 0 0 0 年 1 2 月 2 7 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都青梅市東青梅 5 - 1 0 - 6 河辺パークホームズ 1 0 8

氏 名

斎藤 督